

10/524274

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/018495 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07H 19/23, C07D 207/456, 209/32, 403/14, 487/14, B01J 27/053, 27/128, 27/25, 31/04, 31/22, 31/28
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010672
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 22 日 (22.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-244173 2002 年 8 月 23 日 (23.08.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 赤尾 淳史 (AKAO, Atsushi) [JP/JP]; 〒444-0858 愛知県岡崎市上六名 3 丁目 9 番地 1 萬有製薬株式会社 岡崎事業所内 Aichi (JP). 川崎 雅史 (KAWASAKI, Masashi) [JP/JP]; 〒444-0858 愛知県岡崎市上六名 3 丁目 9 番地 1 萬有製薬株式会社 岡崎事業所内 Aichi (JP). 鎌谷 朝之 (KAMATANI, Asayuki) [JP/US]; 92126-5549 カリフォルニア州サンディエゴコンパスポイントドライブノース 11515-10 CA (US). 間瀬 俊明 (MASE, Toshiaki) [JP/JP]; 〒444-0858 愛知県岡崎市上六名 3 丁目 9 番地 1 萬有製薬株式会社 岡崎事業所内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒530-0003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 27 号 桜橋千代田ビル 5 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, ID, IL, IN, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, RU, SC, SG, SY, TJ, TM, TN, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

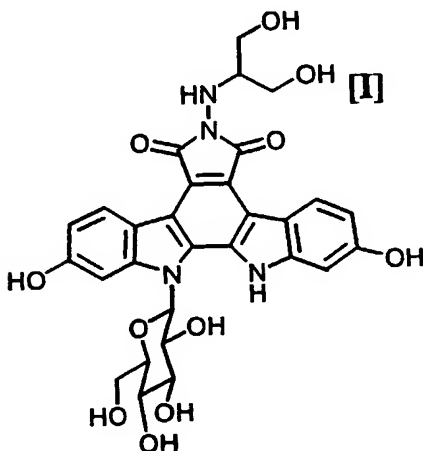
— AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, ID, IL, IN, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, RU, SC, SG, SY, TJ, TM, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING INDOLOPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インドロピロロカルバゾール誘導体の製造法

(57) Abstract: A process for industrially advantageously producing either the compound represented by the following formula [I]: [I] or a pharmacologically acceptable salt of the compound, which are useful as an anticancer agent; and a hydrogenation catalyst for use in the process.



[続葉有]

WO 2004/018495 A1



ML, MR, NE, SN, TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て(規則4.17(ii))

- USのための発明者である旨の申立て(規則4.17(iv))

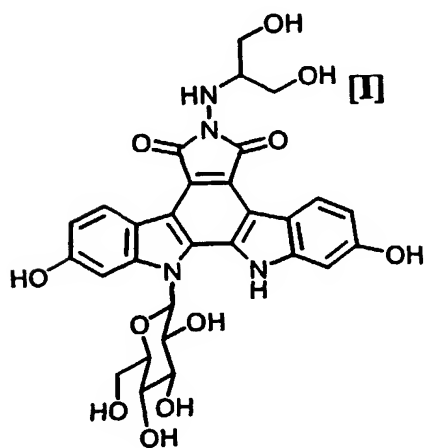
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

- 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(57) 要約:

本発明は、抗癌剤として有用な下記式 [I]



で表される化合物又はその薬理学的に許容しうる塩の工業的に有利な製造法及びそれに使用する水素添加反応用触媒を提供する。

## 明 細 書

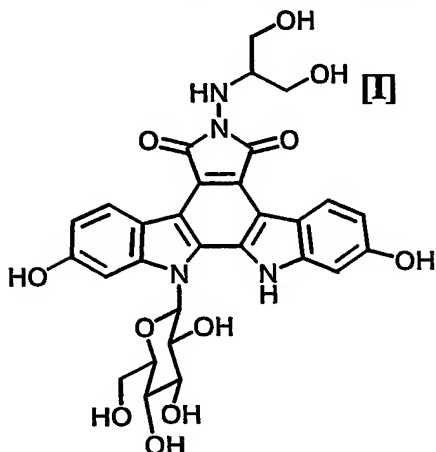
## インドロピロロカルバゾール誘導体の製造法

## 5 技術分野

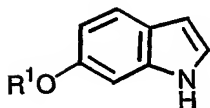
本発明は医薬の分野で有用な発明である。更に詳しくは、本発明は、医薬の分野で有用な化合物の工業的に好適な製造法に関するものである。

## 背景技術

10 本発明の製造法により製造される式 [ I ] :



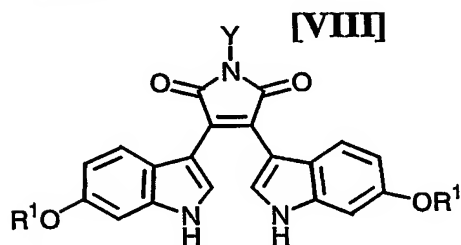
## [XII]



〔式中、R¹は水酸基の保護基を示す〕で表されるインドール化合物の製造法としては、非特許文献2に開示されている。

また、ロジウム化合物を用いた水素添加反応で、触媒として多量の鉄粉を酸性溶媒、例えば酢酸中でニトロベンゼン誘導体のニトロ基を還元する反応が知られている。(特許文献3)

一般式 [VIII]:



〔式中、R¹はYは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を示す〕で表されるビスインドール化合物の製造法は、特許文献1に開示されている。

【特許文献1】再公表特許公報WO95/30682

【特許文献2】国際公開特許公報WO01/62769

【特許文献3】米国特許公報US-5, 105, 012

【非特許文献1】ミツル オークボ (Mitsuru Ohkubo) ら、  
バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第9巻、第3307-3312頁 (1999年)

【非特許文献2】オーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリュウムズ (Organic Synthesis Collective volumes) 第7巻第34頁

## 発明の開示

本発明の目的は、医薬として有用な式〔I〕で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体の公知の製造法の工業的な製造法として好ましくない点を解消  
5 することにある。すなわち、本発明の目的は、製造作業上危険性が高くかつ環境負荷の高い試薬の使用及び収率の低い工程を解消することにある。

すなわち、公知のインドール化合物の製造法（オーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリュームズ（Organic Synthesis Collective volumes）第7巻第34頁）では、ラネーニッケル（Raney nickel）触媒存在下でヒドラジンで還元することが行われている。この場合、ヒドラジンは、爆発の危険性が高いため、工業的な製法として好ましくない。さらに、ラネーニッケル（Raney nickel）触媒の必要量が多いので、製造後の廃液処理に関して環境負荷が高く、工業的な大量使用の場合には好ましくない。

15 また、公知のビス-インドール化合物の製造法は収率が低いため、経済性が悪い。

ロジウム化合物を用いた水素添加反応で、触媒として多量の鉄粉を酸性溶媒、例えば酢酸中でニトロベンゼン誘導体のニトロ基を還元する反応が知られている（米国特許公報US-5,105,012）。この場合、酸性条件下において  
20 水素添加反応を実施するので、酸性条件下では不安定な物質には使用できない。

本発明者らは、インドロピロロカルバゾール誘導体〔I〕の製造法について検討を重ねた結果、

（i） 工業的な製造法として製造作業を安全且つ再現性良く実施でき、製造後の廃液処理の点で環境負荷が低く、さらに経済性に優れている、新規なインドロピロロカルバゾール誘導体〔I〕の製造法  
25

（ii） 安全かつ新規なインドール誘導体〔XII〕の製造法

(i i i) 経済性が改善された新規なビスインドール誘導体[V I I I]の製造法、

(i v) 安全かつ製造後の廃液処理の点で環境負荷が低く、さらに酸性条件下のみならずそれ以外の条件下でも使用できる新規な水素添加反応用触媒、及

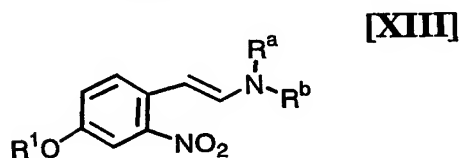
5 び

(v) 1, 2-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンを使用する閉環反応における青酸ガスの副生を防止できる、工程管理がしやすい化合物[V I I]の製造法

を見出して、さらに検討を重ねて本発明を完成した。

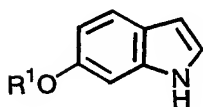
10 すなわち、本発明は、(1) 項～(24) 項から構成される、新規なインドロピロロカルバゾール誘導体[I]の製造法、新規なインドール誘導体の製造法、新規なビスインドール誘導体の製造法、及び新規な水素添加反応用触媒に関するものである。

(1) 一般式[X I I I]:



15 [式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一又は異なっていてもよく、炭素数1～7個のアルキル基を示すか、又は R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が互いに結合して、炭素数3～6個のアルキレン基を形成してもよい] で表される化合物又はその塩をロジウム化合物及び金属化合物の存在下で水素ガスと反応させて、一般式[X I I]:

[XII]



20 [式中、R<sup>1</sup>は前記の意味を示す] で表されるインドール化合物又はその塩を製

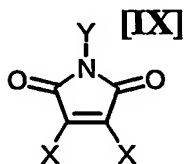
造し、ついで得られた一般式 [X I I] で表されるインドール化合物又はその塩を、一般式 [X I] :



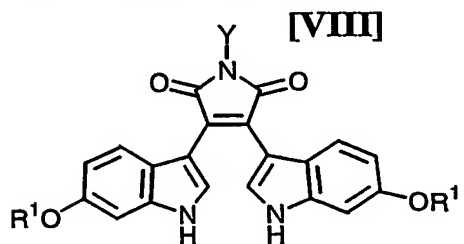
- 5 [式中、 $R^c$ は炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ビニル基又はアリル基を示す] で表されるマグネシウムクロライド、一般式 [X] :



- 10 [式中、 $R^d$ は、炭素数1～7個のアルキル基又はフェニル基を示す] で表されるマグネシウム化合物若しくはその塩、又は一般式 [X I] で表されるマグネシウムクロライド及び一般式 [X] で表されるマグネシウム化合物からなる混合物と反応させた後、一般式 [I X] :

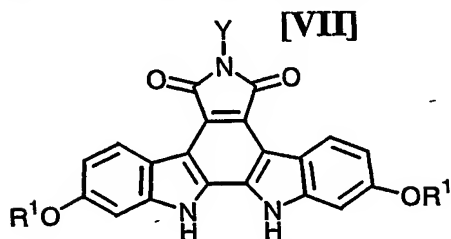


- 15 [式中、Xはハロゲン原子を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるマレイミド化合物と反応させて、一般式 [V I I I] :

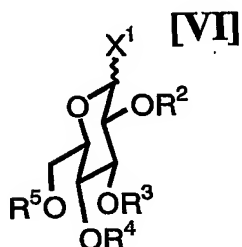


[式中、 $R^1$ 及びYは前記の意味を示す] で表されるビスーインドール化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式 [V I I I] で表されるビスーイン

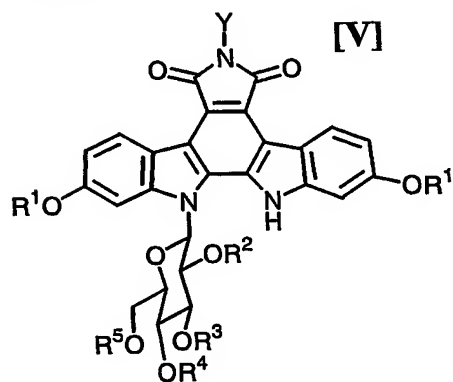
ドール化合物又はその塩を閉環して、一般式 [V I I] :



[式中、R¹及びYは前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩を製造し、  
ついで得られた一般式 [V I I] で表される化合物又はその塩を、一般式 [V  
I] :

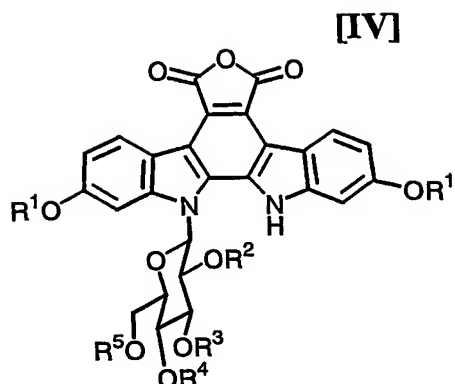


- 5 [式中、R²、R³、R⁴及びR⁵は水酸基の保護基を、X¹はハロゲン原子を示す]  
で表される活性化されたグルコース誘導体と、カップリングさせることにより、  
一般式 [V] :

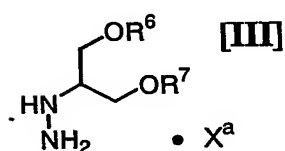


- [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びYは、前記の意味を示す]で表される化  
合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式 [V] で表される化合物又は  
10 その塩を、塩基で処理して、一般式 [I V] :



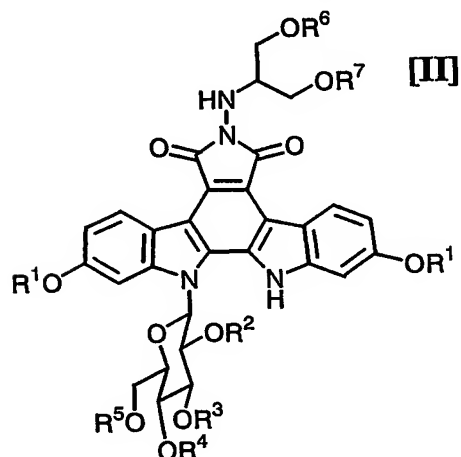


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式 [I V] で表される化合物又はその塩を、一般式 [I I I] :



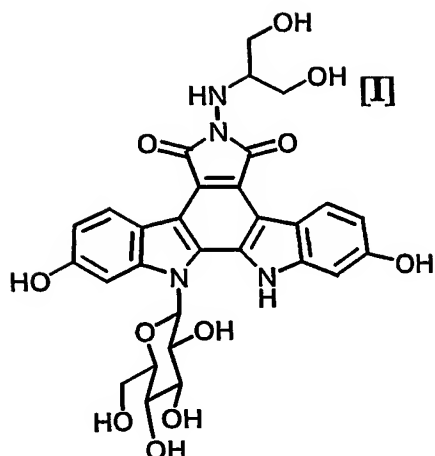
5

[式中、 $R^6$ 及び $R^7$ は、水酸基の保護基を、 $X^a$ は酸分子を示す]で表される化合物と反応させることにより、一般式 [I I] :



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式 [I I] で表される化合物又はその塩の保護基を除去することにより、式 [I] :

10

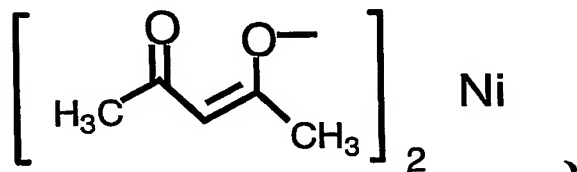


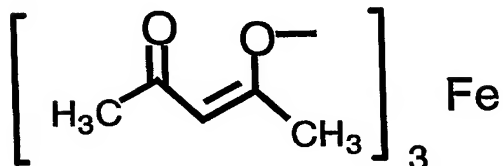
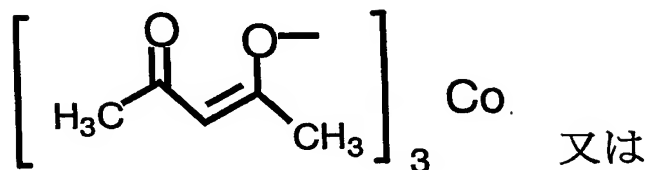
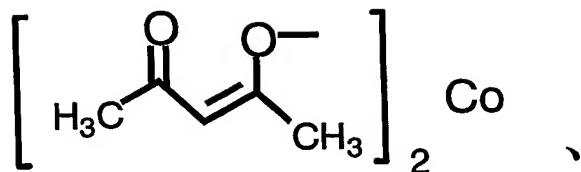
で表されるインドピロロカルバゾール誘導体又はその塩を製造することを特徴とする式 [I] で表されるインドピロロカルバゾール誘導体又はその塩の製造法、

- (2) ロジウム化合物が、ロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-炭酸カルシウム又はロジウム-硫酸バリウムであることを特徴とする (1) 項に記載の製造法、

(3) 金属化合物が、ニッケル (II) 化合物、鉄 (II) 化合物、鉄 (III) 化合物、コバルト (II) 化合物又はコバルト (III) 化合物であることを特徴とする (1) 項に記載の製造法、

- (4) ニッケル (II) 化合物、鉄 (II) 化合物、鉄 (III) 化合物、コバルト (II) 化合物又はコバルト (III) 化合物が、 $\text{NiBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{FeCl}_2$ 、 $\text{FeSO}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3-\text{SiO}_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{II})$  フマール酸塩、 $\text{CoBr}_2$ 、 $\text{CoCl}_2$ 、





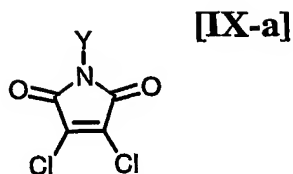
であることを特徴とする（３）項に記載の製造法、

- 5   （５） $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ がベンジル基であることを特徴とする（１）に記載の製造法、

（６）一般式〔XI〕で表されるマグネシウムクロライドが、エチルマグネシウムクロライド、イソプロピルマグネシウムクロライド又は $n$ -ブチルマグネシウムクロライドであることを特徴とする（１）項に記載の製造法、

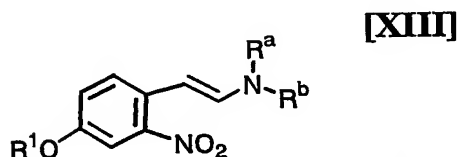
- 10   （７）一般式〔X〕で表されるマグネシウム化合物がジ（ $n$ -ブチル）マグネシウム、ジ（ $s$ -ブチル）マグネシウム、（ $n$ -ブチル）（ $s$ -ブチル）マグネシウム、ジメチルマグネシウム又はジエチルマグネシウムであることを特徴とする（１）項に記載の製造法、

（８）一般式〔IX〕で表されるマレイミド化合物が、一般式：

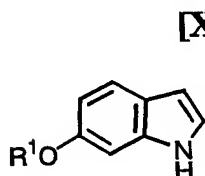


[式中、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を示す] で表されるマレイミド化合物であることを特徴とする(1)項に記載の製造法、

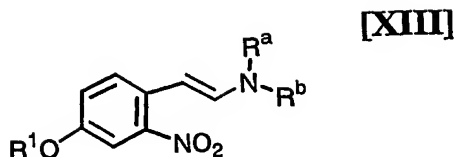
- (9) Yがメチル基であることを特徴とする(1)項に記載の製造法、
- 5 (10) X<sup>a</sup>がシュウ酸であることを特徴とする(1)項に記載の製造法、
- (11) カップリングをA l i q u a t 3 3 6などの相間移動触媒の存在下で行うことを特徴とする(1)に記載の製造法、
- (12) 一般式 [X I I I] :



- [式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一又は異なっていてもよく、
- 10 炭素数1～7個のアルキル基を示すか、又は R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が互いに結合して、炭素数3～6個のアルキレン基を形成してもよい] で表される化合物を、ロジウム化合物及び金属化合物の存在下で水素ガスと反応させて、一般式 [X I I] :

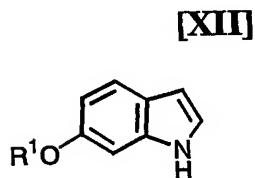


- [式中、R<sup>1</sup>は前記の意味を示す] で表されるインドール化合物又はその塩を製造することを特徴とするインドール化合物又はその塩の製造法、
- 15 (13) 一般式 [X I I I] :



[式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一又は異なっているいてもよく、炭素数1～7個のアルキル基を示すか、又はR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が互いに結合して、炭素数3～6個のアルキレン基を形成してもよい]で表される化合物又はその塩を、ロジウム化合物及び金属化合物の存在下で水素ガスと反応させ、ついで得られた粗生成物をシリカゲルで処理することを特徴とする上記(12)に記載の製造法、

(14) 一般式[XII]：



[式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を示す]で表されるインドール化合物又はその塩を、一般式[XI]：

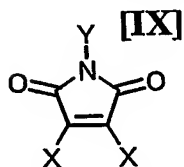


[式中、R<sup>c</sup>は炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ビニル基又はアリル基を示す]で表されるマグネシウムクロライド、一般式[X]：



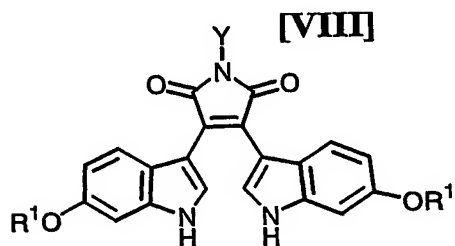
[式中、R<sup>d</sup>は、炭素数1～7個のアルキル基又はフェニル基を示す]で表されるマグネシウム化合物若しくはその塩、又は一般式[XI]で表されるマグネシウムクロライド及び一般式[X]で表されるマグネシウム化合物からなる混

合物と不活性溶媒中で反応後、一般式 [IX] :



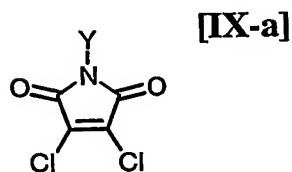
[式中、Xはハロゲン原子を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるマレイミド化合物と、好ましくは不活性溶媒中で、反応させ

5 て、一般式 [VIII] :



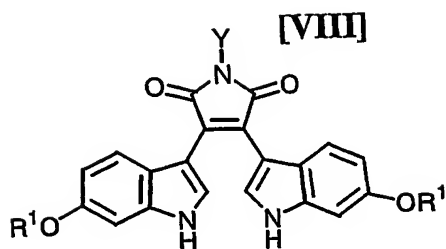
[式中、R¹及びYは前記の意味を示す] で表されるビスインドール化合物又はその塩を製造することを特徴とするビスインドール化合物又はその塩の製造法、

(15) 一般式 [IX] で表されるマレイミド化合物が、一般式 :



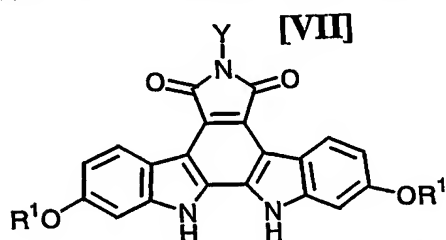
10 [式中、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるマレイミド化合物であることを特徴とする (14) 項に記載の製造法、

(16) 一般式 [VIII]



[式中、R¹は水酸基の保護基を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるビス-インドール化合物又はその塩を非極性溶媒中2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンで処理することにより閉

5 環することを特徴とする一般式[V I I]



[式中、R¹及びYは前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩の製造法、  
(17) 非極性溶媒がベンゼン、トルエン、キシレン(o, m又はp)、エチルベンゼン又は1, 2, 4-トリメチルベンゼンであることを特徴とする(16)に記載の製造法、

10 (18) ロジウム化合物及び金属化合物を含むことを特徴とする水素添加反応用触媒、

(19) さらにアミンを含むことを特徴とする(18)に記載の水素添加反応用触媒、

(20) ロジウム化合物が、ロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-炭酸カルシウム又はロジウム-硫酸バリウムであることを特徴とする(18)又は(19)に記載の水素添加反応用触媒、

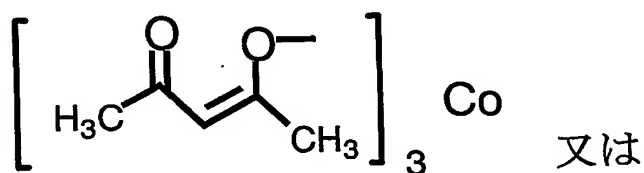
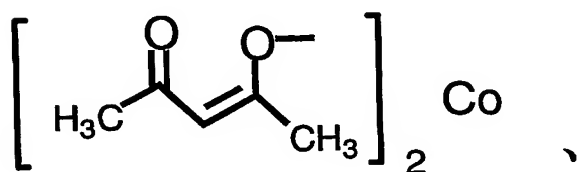
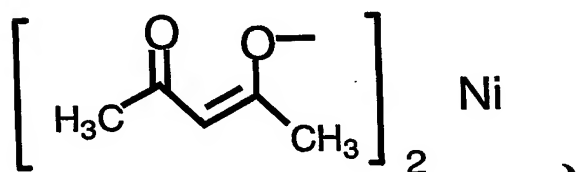
15 (21) 金属化合物が、ニッケル(II)化合物、鉄(II)化合物、鉄(III)化合物、コバルト(II)化合物又はコバルト(III)化合物である

ことを特徴とする（１８）又は（１９）に記載の水素添加反応用触媒、

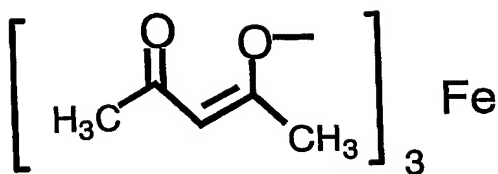
（２２）アミンが、第２又は第３級アミンであることを特徴とする（１９）に記載の水素添加反応用触媒、

（２３）アミンが、ピロリジン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン又はトリブチルアミンである（１９）に記載の水素添加反応用触媒、

（２４）ニッケル（ＩＩ）化合物、鉄（ＩＩ）化合物、鉄（ＩＩＩ）化合物、コバルト（ＩＩ）化合物又はコバルト（ＩＩＩ）化合物が、 $\text{NiBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{FeCl}_2$ 、 $\text{FeSO}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{I})$ フマル酸塩、 $\text{CoBr}_2$ 、 $\text{CoCl}_2$ 、







であることを特徴とする（２１）に記載の水素添加反応用触媒、  
に関する。

本発明の製造法により、医薬の分野でガン治療剤として有用な化合物を安全、  
簡易且つ効率よく工業的に製造することができる。

5

発明を実施するための最良の形態

本発明について具体的且つ詳細について説明する。

まず最初に、本明細書で使用する用語について説明する。

「炭素数１～７個のアルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、ブ  
10 ロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペ  
ンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソヘキシル  
基又はヘプチル基等の直鎖状又は分岐状のアルキル基等が挙げられ、中でもメ  
チル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はブチル基が好ましく、よ  
り好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基又はヘプチル基であ  
15 る。

「炭素数３～６個のアルキレン基」としては、例えばトリメチレン基、テト  
ラメチレン基、ペンタメチレン基又はヘキサメチレン基等の直鎖状のアルキレ  
ン基等が挙げられ、好ましくはテトラメチレン基又はペンタメチレン基である。

「炭素数７～１２個のアラルキル基」としては、例えばベンジル基、１－ナ  
20 フチルメチル基又は２－ナフチルメチル基等の炭素数７～１２個のアラルキル  
基等が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

「酸分子」としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、メチルスルホン酸、  
ｐ－トルエンスルホン酸、シュウ酸、プロピオン酸、蟻酸又は安息香酸等のブ

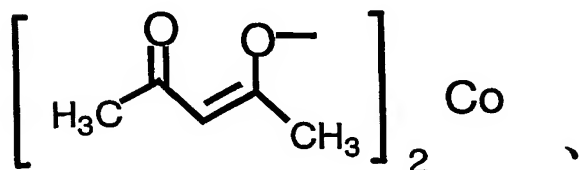
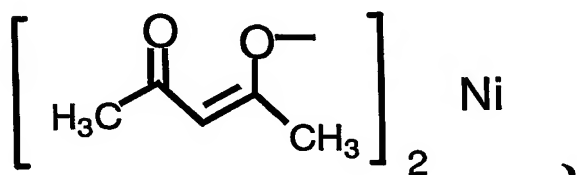
ロトン酸が挙げられ、好ましくはシュウ酸である。

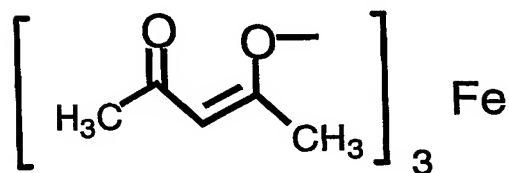
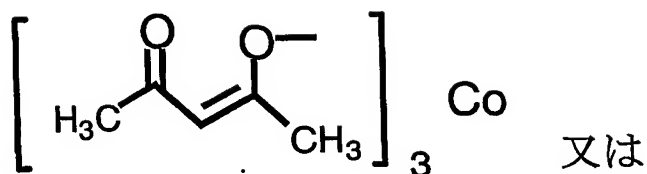
「水酸基の保護基」としては、例えばベンジル基、トリル基、p-ニトロシベンジル基、p-メトキシベンジル基又はベンジルオキシメチル基等の水酸基の保護基が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

- 5 「ロジウム化合物」とは、ロジウム原子を含む触媒を意味し、通常は、ロジウム担持触媒であって、好ましくは例えばロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-炭酸カルシウム又はロジウム-硫酸バリウム等である。

「ハロゲン原子」としては、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子等が挙げられる。

- 10 「金属化合物」とは、ロジウム化合物を含まないが、ロジウム化合物と共に還元反応を促進する触媒であって、例えばニッケル(II)化合物、鉄(II)化合物、鉄(III)化合物、コバルト(II)化合物又はコバルト(III)化合物等が挙げられ、好ましくは  $\text{NiBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OCOC}$   
 15  $\text{H}_3)_2$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{FeCl}_2$ 、 $\text{FeSO}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{II})$ フマル酸塩、 $\text{CoBr}_2$ 、 $\text{CoCl}_2$ 、



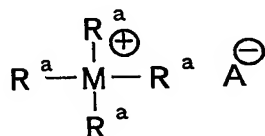


である。

「相間移動触媒」とは、油相と水性相からなる二相系において、親油性有機化合物と親水性有機化合物を反応させる触媒を意味し、たとえば、一般式 [X

5 I V] :

[XIV]



[式中、 $\text{R}^a$ は、同一又は異なってもよく水素原子、ベンジル基又は炭素数 1 ~ 18 個の炭化水素基を、Mは窒素原子又はリン原子を、Aは水酸基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、シアノ基、 $\text{HSO}_4$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3$  又は  $\text{PhCH}_2\text{COO}$  をそれぞれ示す] で表される化合物又はトリス (2 - (2 -

10 -メトキシエトキシ) エチル) アミンが挙げられ、好ましくはトリカプリルメチルアンモニウム クロリド、トリス (2 - (2 -メトキシエトキシ) エチル) アミン、ベンジルトリエチルアンモニウム クロリド又はトリブチルアンモニウム 水素 スルファートである。一般式 [X I V] で表される化合物としては、具体的には塩化トリカプリルメチルアンモニウム等が挙げられる。

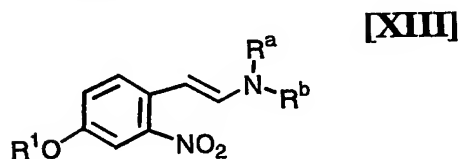
15 「塩」とは、通常酸付加塩であって、薬理学的に許容し得る塩が好ましい。酸付加塩における酸としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、例えば酢酸、シユウ酸等の有機酸が挙げられる。

「アミン」としては、例えば第1級アミン、第2級アミン又は第3級アミン  
 などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ジメチルアミン  
 、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジブチルアミン、トリメチルアミ  
 ン、トリエチルアミン又はトリブチルアミン等のアミンが挙げられ、好ましく  
 5 は、第2級アミン又は第3級アミンであり、より好ましくはピロリジンである

「シリカゲルで処理」とは、粗生成物を溶媒に溶解後、シリカゲルを充填し  
 たカラム又は濾面にシリカゲルを敷き詰めた濾過器を通す処理を意味する。

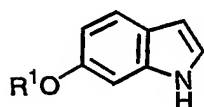
次に、本発明の好ましい製造法について詳細に説明する。

10 一般式 [X I I I] :



〔式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一又は異なっていてもよく、  
 炭素数1～7個のアルキル基を示すか、又は R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が互いに結合して、炭  
 素数3～6個のアルキレン基を形成してもよい〕で表される化合物をロジウム  
 化合物及び金属化合物の存在下で、水素ガスと反応させて、一般式 [X I I] :

[XII]

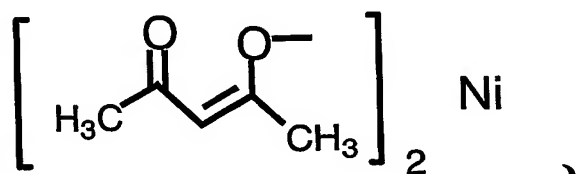


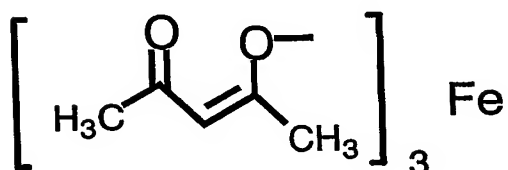
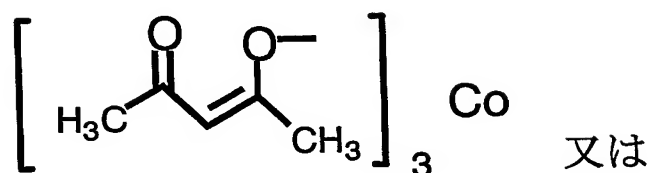
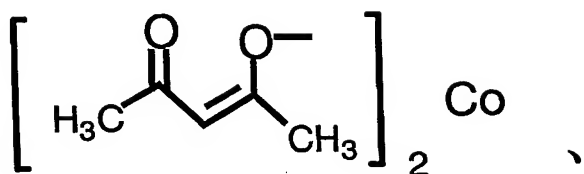
15 〔式中、R<sup>1</sup>は前記の意味を示す〕で表されるインドール化合物を製造する工程  
 は、一般式 [X I I I] で表される化合物を、不活性溶媒中、一般式 [X I I  
 I] で表される化合物1molに対して、ロジウム化合物約0.5mol%～  
 30mol%及び金属化合物約1mol%～100mol%の存在下で1気圧  
 から5気圧の水素ガスと約-20℃から80℃で約1時間～120時間反応さ  
 20 せることにより実施することができる。

本工程で使用できる不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、アセトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、シクロペンチルメチルエーテル又は  
5 それらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル又は *t*-ブチルメチルエーテルである。

本工程で使用できるロジウム化合物としては、通常ロジウム原子を分子内に少なくとも一個有する化合物ならどのようなものでもよく、例えばロジウムを  
10 1～10%含有するロジウム-カーボン、ロジウム-アルミナ、ロジウム-炭酸カルシウム又はロジウム-硫酸バリウム等が好ましい例として挙げられるが、さらに好ましくはロジウム-カーボンである。

本工程で使用できる金属化合物としては、例えばニッケル(II)化合物、鉄(II)化合物、鉄(III)化合物、コバルト(II)化合物又はコバルト(III)化合物が挙げられ、好ましくは  $\text{NiBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{FeCl}_2$ 、 $\text{FeSO}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{II})$ フマル酸塩、 $\text{CoBr}_2$ 、 $\text{CoI}_2$ 、 $\text{CoCl}_2$ 、  
15





である。

- 5   なお、本工程で使用される原料化合物は、例えばオーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリュウムズ (Organic Synthesis Collective volumes) 第7巻第34頁に記載の方法又はそれに準ずる方法により入手可能である。

- 10   本工程においては、ロジウム化合物及び金属化合物以外にさらにアミンを存在させて、反応を行うのが好ましい。本工程において、アミンをさらに存在させて反応を行うことにより、反応速度や収率をより向上し得る。アミンを使用すれば反応速度が飛躍的に上昇し得る。

- 15   アミンとは、例えば第1級アミン、第2級アミン又は第3級アミンなどが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン又はトリブチルアミン等のアミンがあげられ、好ましくは、第2級アミン又は第3級アミンであり、より好ましくはピロリジンである。

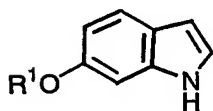
アミンの使用量は、水素添加される物質（例えば一般式 [X I I I] の化合

物) に対して、約 0.01 当量～10 当量であり、好ましくは約 0.01 当量～10 当量である。さらに、反応剤を適宜選択することにより、新たにアミンとして反応液に添加するのではなく、水素添加反応の進行に伴い、本発明の反応によって反応液中に当該アミンを発生させる場合は、さらにアミンを加えなくともよい。

- 当該工程で得られる反応液（懸濁液）を、好ましくはその懸濁液にアンモニア水及び食塩水を加え約 1 時間攪拌した後、固体を濾別し、ベンゼン、トルエン又はキシレン等の溶媒で残渣を洗浄する。濾液と洗液を合わせ、クエン酸水、5%重曹水、食塩水で順次洗浄した後、減圧下、濃縮乾固する。得られる式 [X I I]
- 10 [X I I] で示される化合物又はその塩を例えばベンゼン、トルエン又はキシレン等の溶媒に溶解した後、一般式 [X I I] で表される化合物の重量と同量のシリカゲルを充填したカラム又は濾過器の濾面に当該シリカゲルを敷き詰めた濾過器に、上記溶液を入れ、窒素等の不活性ガスで加圧することにより、当該反応工程で発生する着色物質等の不純物を効率よく除去できることを見いだした。
- 15 当該精製法により、一般式 [X I I] で表される化合物の純度が向上するため、それ以後の工程の反応及び生成物の精製が、特別な方法を必要とすることなく、工業的に有利に実施できる。

次ぎに、前工程で得られた一般式 [X I I] :

[XII]



[式中、R¹は前記の意味を示す] で表されるインドール化合物又はその塩を、

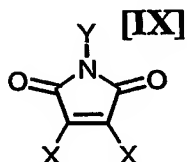
- 20 一般式 [X I] :



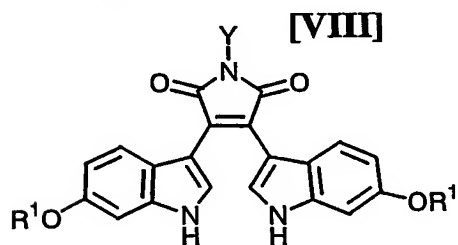
〔式中、 $R^c$ は炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ビニル基又はアリル基を示す〕で表されるマグネシウムクロライド、一般式〔X〕：



- 5 〔式中、 $R^d$ は、炭素数1～7個のアルキル基又はフェニル基を示す〕で表されるマグネシウム化合物若しくはその塩、又は一般式〔XI〕で表されるマグネシウムクロライド及び一般式〔X〕で表されるマグネシウム化合物からなる混合物と上記したような不活性溶媒中で反応後、反応成績体に一般式〔IX〕：



- 〔式中、Xはハロゲン原子を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す〕で表されるマレイミド化合物と上記したような不活性溶媒中で反応させて、一般式〔VIII〕：



- 〔式中、 $R^1$ 及びYは前記の意味を示す〕で表されるビスインドール化合物又はその塩を製造する工程は、好ましくは以下の1)又は2)の製造法の何れかで実施することができる。
- 15

1) 不活性溶媒中、一般式〔IX〕で表されるマレイミド化合物1モルに対して、一般式〔XII〕で表されるインドール化合物約2～4モル及び一般式〔XI〕で表されるマグネシウムクロライド約2～4モルを約30℃～120℃で



約0.5時間～2.4時間反応させる。

2) 不活性溶媒中、一般式〔IX〕で表されるマレイミド化合物1モルに対して、一般式〔XII〕で表されるインドール化合物約2～4モル及び一般式〔X〕で表されるマグネシウム化合物約0.8～4モルを約30℃～120℃で約0.

5 5時間～2.4時間反応させる。

3) 不活性溶媒中、一般式〔IX〕で表されるマレイミド化合物1モルに対して、一般式〔XII〕で表されるインドール化合物約2～4モル、並びに一般式〔XI〕で表されるマグネシウムクロライド及び一般式〔X〕で表されるマグネシウム化合物からなる混合物約0.8～4モルを約30℃～120℃で約

10 0.5時間～2.4時間反応させる。

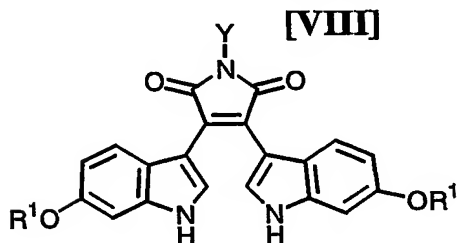
1)、2)及び3)の製造法に使用される溶媒は、例えばトルエン又はトルエンとテトラヒドロフランの混合溶媒が好ましい。

本工程に用いられる一般式〔XI〕で表されるマグネシウムクロライドとしては、例えばメチルマグネシウムクロライド、エチルマグネシウムクロライド、  
15 n-プロピルマグネシウムクロライド、イソプロピルマグネシウムクロライド、n-ブチルマグネシウムクロライド、s-ブチルマグネシウムクロライド、イソブチルマグネシウムクロライド、t-ブチルマグネシウムクロライド、n-ペンチルマグネシウムクロライド、n-ヘキシルマグネシウムクロライド、フェニルマグネシウムクロライド、ビニルマグネシウムクロライド、アリルマグ  
20 ネシウムクロライド又はそれらの混合物などのアルキルマグネシウムクロライドが挙げられる。

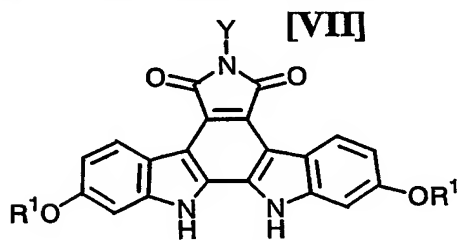
本工程に用いられる一般式〔X〕で表されるマグネシウム化合物としては、例えばジメチルマグネシウム、ジエチルマグネシウム、ジ(n-プロピル)マグネシウム、ジイソプロピルマグネシウム、ジ(n-ブチル)マグネシウム、  
25 ジ(s-ブチル)マグネシウム、ジイソブチルマグネシウム、ジ(t-ブチル)マグネシウム、ジ(n-ペンチル)マグネシウム、ジ(n-ヘキシル)マグネ

シウム、(n-ブチル) (s-ブチル) マグネシウム、(メチル) (s-ブチル) マグネシウム、(エチル) (s-ブチル) マグネシウム、(メチル) (n-ブチル) マグネシウム、(エチル) (n-ブチル) マグネシウム、(メチル) (t-ブチル) マグネシウム、(エチル) (t-ブチル) マグネシウム、(n-プロピル) (n-ブチル) マグネシウム、(n-プロピル) (s-ブチル) マグネシウム、(n-プロピル) (i-プロピル) マグネシウム、(n-ブチル) (i-プロピル) マグネシウム、(s-ブチル) (i-プロピル) マグネシウム、(i-ブチル) (i-プロピル) マグネシウム、(n-プロピル) (i-ブチル) マグネシウム、ジフェニルマグネシウム又はそれらの混合物が挙げられる。

10 次ぎに、前工程で得られた一般式 [VIII] :



[式中、R¹及びYは前記の意味を示す] で表されるビス-インドール化合物又はその塩を閉環して、一般式 [VII] :



[式中、R¹及びYは前記の意味を示す] で表される化合物又はその塩を製造する工程は、好ましくは以下の1) 及び2) の方法で実施できる。

15 1) 一般式 [VIII] で表される化合物又はその塩を、不活性溶媒中、一般式 [VIII] で表される化合物又はその塩 1 mol に対して、例えば、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (以下、DDQと略)、例えば PdCl₂ 若しくは Pd(OAc)₂ などのパラジウム試薬、又は CuC

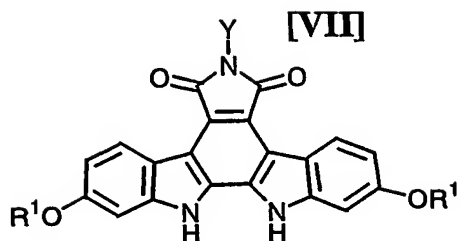
I<sub>2</sub>等の銅試薬の試薬を約1～10当量使用して約20℃～200℃で約1分間～5日間処理することにより実施できる。

1) 工程で利用できる溶媒としては、通常不活性溶媒として知られているものならどのようなものでもよく、例えばテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスホキサイド、N-メチルピロリドン又はN，N-ジメチルアセトアミド等の極性溶媒や例えばベンゼン、トルエン、キシレン(o，m又はp)、エチルベンゼン又は1，2，4-トリメチルベンゼン等の非極性溶媒が挙げられる。2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-1，4-ベンゾキノンを使用する場合、上記極性溶媒を使用するときは、反応又は処理工程中青酸ガスが発生するが、非極性溶媒を使用するときは、青酸ガスの発生を抑制することができて、工程管理に好都合である。

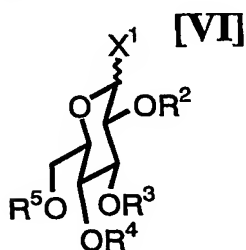
2) 一般式[VIII]で表される化合物又はその塩を、不活性溶媒中、一般式[VIII]で表される化合物1molに対して、例えば、酸素、空気、エチレン又はアセチレンからなる群から選ばれる酸化剤の約1～5気圧雰囲気中、及び、例えばパラジウム又は白金などの遷移金属触媒を炭素、アルミナ、炭酸カルシウム、硫酸バリウム又はシリカゲルなどに担持したものからなる群から選ばれる触媒として約0.01～1.0当量から構成される試薬を使用して約20℃～200℃で約1分間～5日間処理することにより実施できる。

2) 工程で利用できる不活性溶媒としては、本工程で利用できる不活性溶媒としては、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスホキサイド、N-メチルピロリドン又はジメチルアセトアミドが挙げられる。

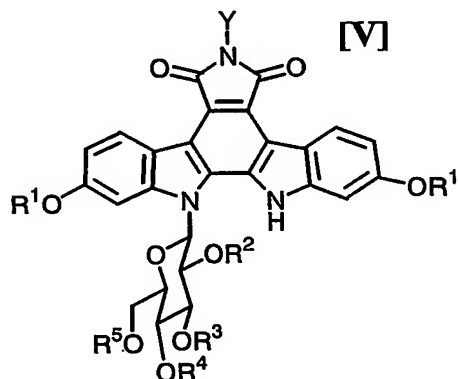
次に、前工程で得られた一般式[VII]：



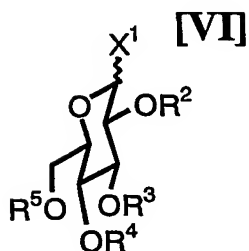
〔式中、 $R^1$  及び  $Y$  は前記の意味を示す〕で表される化合物又はその塩を、一般式 [VI] :



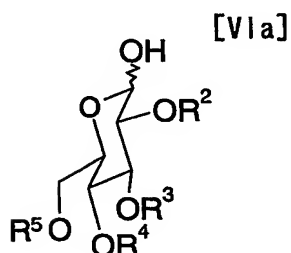
- 〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は水酸基の保護基を、 $X^1$  はハロゲン原子を示す〕  
 で表される活性化されたグルコース誘導体と、好ましくは水性溶媒中塩基及び  
 5 不活性有機溶媒中相間移動触媒からなる系を用いてカップリングさせることに  
 より、一般式 [V] :



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $Y$  は、前記の意味を示す〕で表される化合物又はその塩を製造する工程は、以下のようにして実施することができる。  
 一般式 [VI] :



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は水酸基の保護基を、 $X^1$ はハロゲン原子を示す]  
で表される活性化されたグルコース誘導体は、一般式 [V I a] :



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は水酸基の保護基を示す] で表されるグルコース誘導体を、好ましくは不活性溶媒中で、例えば酸ハライド、スルフォニルクロリド、ヨウ素ートリフェニルホスフィン又はヨウ素ートリフェニルホスフィンと、約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。

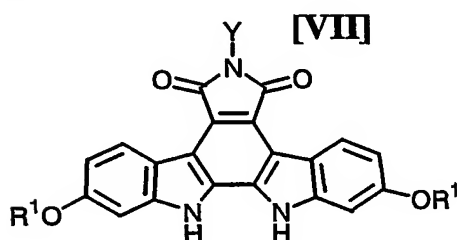
本工程で使用される酸ハライドとしては、例えば $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{SOBr}_3$ 、 $\text{POBr}_3$ 、 $\text{PBr}_3$ 又はシュウ酸クロリド等が挙げられ、好ましくは $\text{SOCl}_2$ 又はシュウ酸クロリドであり、最も好ましい酸ハライドは $\text{SOCl}_2$ である。

本工程で使用される不活性溶媒としては、例えばトルエン、キシレン類、ヘプタン又はヘキサン等の炭化水素、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばtert-ブチルメチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類、例えば、塩化メチレン、四塩化炭素、クロロホルム、トリフロロトルエン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、又は例えばメチルイソブチルケトン又はアセトン等のケトン類が挙げられ、好ましくはtert-ブチル

メチルエーテル又はテトラヒドロフランであり、さらに好ましくは *tert*-ブチルメチルエーテルである。

なお、一般式 [V I a] で表されるグルコース誘導体は、市販品を利用できる。

- 5 得られた一般式 [V I] で表される活性化されたグルコース誘導体は、一般式 [V I I] :



[式中、R<sup>1</sup>及びYは前記の意味を示す] で表される化合物又はその塩と、水性溶媒中塩基及び不活性有機溶媒中相間移動触媒からなる系を用いて、通常約-50℃~200℃、好ましくは約0℃~40℃でカップリングさせる。

- 10 本工程で使用される水性溶媒は、例えば水である。

本工程で使用される塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化セシウム等の水酸化アルカリが挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。当該塩基の使用時の濃度は、約5重量パーセント~約95重量パーセント、好ましくは45重量パーセント~約50重量パーセントである。

- 15

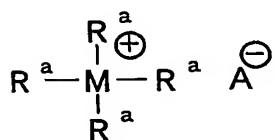
本工程で使用される不活性有機溶媒としては、例えばトルエン、キシレン類、ヘプタン又はヘキサン等の炭化水素、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えば *tert*-ブチルメチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類、例えば、塩化メチレン、四塩化炭素、クロロホルム、トリフロロトルエン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、例えばメチルイソブチルケトン又はアセトン等のケトン類、又は例えばN,N-ジメチルホルムアミド又は1-メチル-2-ピロリジノン等の非イオン性溶媒が挙げられ、好ましくは *t*

- 20

トリブチルメチルエーテル、塩化メチレン又はトリフロロトルエンである。

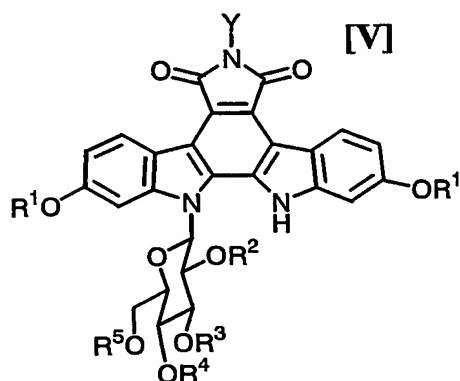
本工程で使用される相間移動触媒としては、たとえば、一般式 [XIV]：

[XIV]

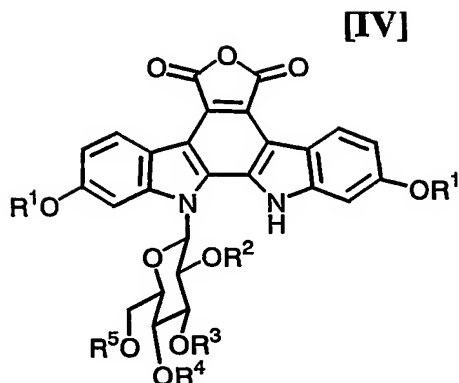


- [式中、 $R^a$ は、同一又は異なっていてもよく水素原子、ベンジル基又は炭素数 1～18 個の炭化水素基を、Mは窒素原子又はリン原子を、Aは水酸基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、シアノ基、 $HSO_4$ 、 $CH_3SO_3$  又は  $PhCH_2COO$  をそれぞれ示す] で表される化合物又はトリス（2-（2-メトキシエトキシ）エチル）アミンが挙げられ、好ましくはトリカプリルメチルアンモニウム クロリド、トリス（2-（2-メトキシエトキシ）エチル）アミン、ベンジルトリエチルアンモニウム クロリド又はトリブチルアンモニウム水素スルファートである。

次ぎに、前工程で得られた一般式 [V]：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及びYは、前記の意味を示す] で表される化合物又はその塩を、好ましくは不活性溶媒中で塩基で処理して、一般式 [IV]：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩を製造する工程は、通常、一般式[V]で表される化合物又はその塩1モルに対して、塩基を約50モルないし100モル、好ましくは約50～70モル用いて、好ましくは反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

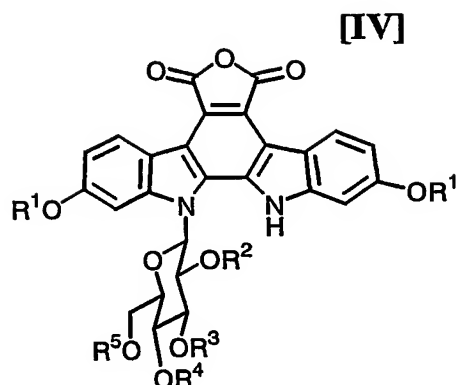
当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール又はtert-ブタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキサイド、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール又はイソプロパノール等が好ましい。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムメトキサイド、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムtert-ブトキサイド又はカリウムtert-ブトキサイド等の塩基が挙げられ、中でも水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はナトリウムメトキサイド等が好適である。

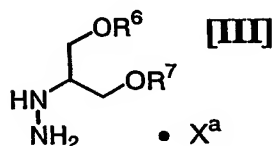
反応温度は、通常、室温～約60℃、好ましくは約30℃～50℃であり、反応時間は、通常、約1時間～1日間、好ましくは約3時間～10時間である。

次に、前工程で得られた一般式[IV]：

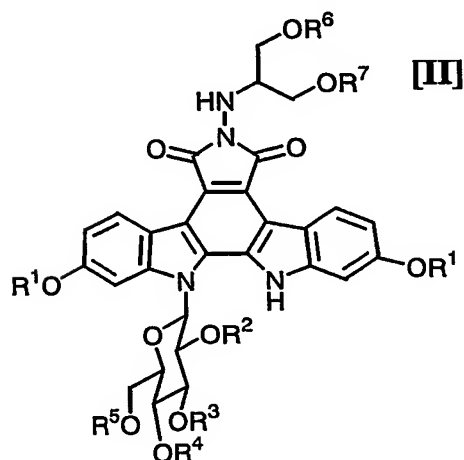




[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、前記の意味を示す] で表される化合物又はその塩を、一般式 [III] :



[式中、 $R^6$ 及び $R^7$ は、水酸基の保護基を、 $X^a$ は酸分子を示す] で表される化合物と反応させることにより、一般式 [I] :



- 5 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記の意味を示す] で表される化合物又はその塩を製造する工程は、通常、一般式 [IV] で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、一般式 [III] で表される化合物を約等モルないし 3.0 モル、好ましくは約 1.0 ~ 1.5 モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

本工程は、酸捕捉剤、又は酸捕捉剤及び乾燥剤の存在下で行うこともできる。  
当該酸捕捉剤の使用量は、一般式[I V]で表される化合物又はその塩1モルに  
対して、約0.1モルないし100モル、好ましくは約0.1モル～2モルで  
ある。当該乾燥剤の使用量は、一般式[I V]で表される化合物又はその塩1モ  
5 ルに対して、約0.1モルないし100モル、好ましくは約0.1モル～2モ  
ルである。

当該不活性溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-  
ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキサイド、N-  
メチルピロリドン又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にN,N-ジメチル  
10 ホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチルピロリドン等が  
好ましい。

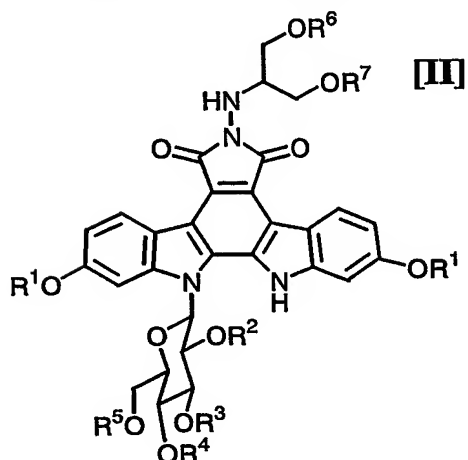
反応温度は、通常、室温～約90℃、好ましくは約30℃～70℃であり、  
反応時間は、通常、約1時間～1日間、好ましくは約1時間～3時間である。

当該酸捕捉剤としては、例えばエチルジメチルアミン、トリエチルアミン、  
15 イソプロピルジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミ  
ン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,6-tert-ブチルピリジン、2,  
4,6-コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ノナ-5-エン (D  
BU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ウンデカー7-エン (DBN)、  
ジイソプロピルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.  
20 2.2]オクタン (DABCO)、N-メチルモルホリンが挙げられ、好ましく  
はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジイ  
ソプロピルアミン等の低級アルキルアミンであり、更に好ましくはトリエチル  
アミンである。

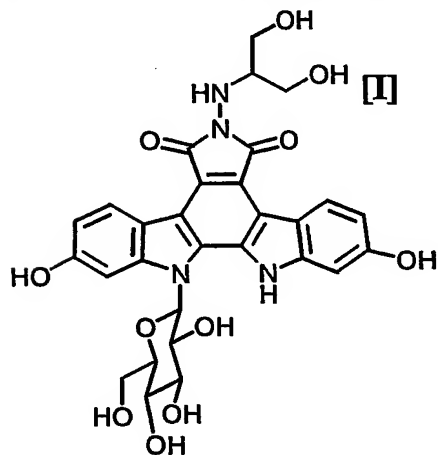
当該乾燥剤としては、例えば硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、モレキュ  
25 ラー・シープ、 $\text{HC}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ 、 $\text{HC}(\text{O}-\text{Et})_3$ 、 $\text{HC}(\text{O}-\text{CH}_3)_3$   
又は $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ であり、好ましくは硫酸マグネシウム又は硫酸

ナトリウム、モレキュラー・シーブであり、さらに好ましくは硫酸マグネシウムである。

次ぎに、前工程で得られた一般式 [I I] :



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は前記の意味を示す] で表される化合物又はその塩の保護基を除去することにより、式 [I] :



で表されるインドピロロカルバゾール誘導体又はその塩を製造する工程は、接触還元下の本反応を行う場合、触媒としては、例えばパラジウム-炭素触媒又はラネーニッケル触媒等が挙げられる。これらの触媒は公知のものであってよい。

10 接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～3気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [I I] の質量1に対して、通常、約1/100～

1 倍量、好ましくは約 1 / 1 0 0 ~ 1 / 1 0 倍量である。

反応溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール又はブタノール等のアルコール系溶媒とテトラヒドロフランとの混合溶媒が挙げられ、イソプロパノール／テトラヒドロフラン（5 0 / 5 0）の混合溶媒が好ま  
5 ましい。

反応温度は、通常、約 - 3 0 °C ~ 6 0 °C、好ましくは約 0 °C ~ 5 0 であり、反応時間は、通常、瞬時 ~ 7 日間程度、好ましくは瞬時 ~ 2 4 時間程度である。

得られた化合物 [I] 又はその塩の精製方法は、以下のようにして行うこともできる。

- 10 得られた反応液を濾過し、その濾液の pH を約 1 . 5 ~ 約 6 . 5、好ましくは約 1 . 5 ~ 約 6 . 5、更に好ましくは約 2 . 5 に調整する。

化合物 [I] の濃度が約 1 0 mL / g ~ 約 2 0 mL / g、好ましくは約 1 2 mL / g ~ 約 1 8 mL / g、さらに好ましくは約 1 5 mL / g となるように、得られた溶液に、約 1 0 % ~ 約 3 0 % 含水アルコール、好ましくは約 1 5 % ~ 約  
15 2 5 % 含水アルコール、さらに好ましくは約 2 0 % 含水アルコールを加えて調整する。

得られた溶液を約 5 0 °C ~ 約 1 0 0 °C、好ましくは約 7 0 °C に加温する。

得られた溶液に、その液量の 2 / 3 の量のアルコールを添加する。

- 20 得られた溶液を、約 5 0 °C ~ 約 1 0 0 °C、好ましくは約 7 0 °C で保持する。（結晶が析出する）結晶を濾取する。

なお、濾過時には、結晶懸濁液中の水分含量は、約 1 w / v % ~ 約 1 0 w / v % とするように調整する。

本工程で使用されるアルコールとしては、炭素数 1 ~ 5 個の脂肪族アルコールが挙げられ、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロ  
25 ロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、イソブタノール、ペンタノール又はイソペンタノール等が挙げられ、このましくはイソプロパノールである。

pHの調整に使用される塩基としては、たとえばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、2, 6-ピリジン、2, 4, 6-トリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ノナ-5-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ウンデカ-7-エン (DBN)、  
5 ジイソプロピルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 又はN-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルアミン等の低級アルキルアミンであり、更に好ましくはトリエチルアミンである。

10 以上の各製造工程で得られる化合物は、それ自体既知の方法、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離精製法を必要に応じて単独又は適宜組み合わせて用い、精製・単離することができる。

15 本発明は、上記ロジウム化合物及び上記金属化合物を含むことを特長とする水素添加反応用触媒に関するものでもある。

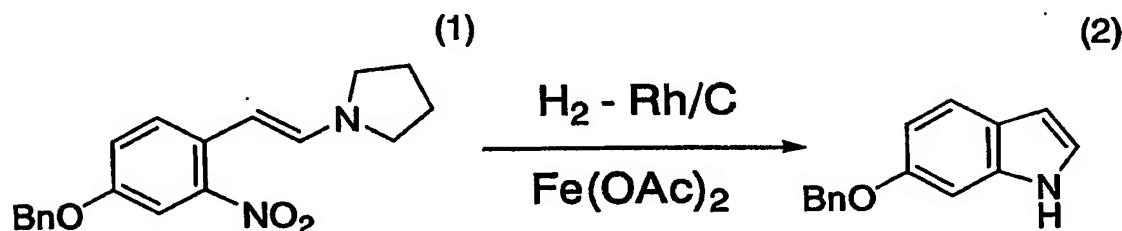
この触媒は、化合物の還元のために使用するものであって、上記したロジウム化合物及び金属化合物を含む触媒であって、本願では、ロジウム化合物及び金属化合物の併存状態又は混合状態を権利として請求するものである。従って、  
20 本発明の触媒は、ロジウム化合物及び金属化合物以外に、さらに、例えば溶媒などが含まれ又は存在していてもよい。本発明の触媒が利用される還元反応は、上記(1)における還元反応に限られるべきものでないが、ニトロ基からアミノ基への還元反応、並びにアルケニル基又はアルキニル基をそれに対応するアルキル基への還元反応であるのが好ましい。本発明の触媒は、ニトロ基からア  
25 ミノ基への還元、並びにアルケニル基又はアルキニル基をそれに対応するアルキル基への還元を用いる場合に、特異的な作用があり、工業上極めて有用であ

- る。この「特異的な作用」としては、例えば、ニトロ基からアミノ基への還元、並びにアルケニル基又はアルキニル基をそれに対応するアルキル基への還元反応において、被還元物質がニトロ基、アルケニル基又はアルキニル基に加えて、ニトロ基、アルケニル基又はアルキニル基以外の例えばベンジルオキシ、アル
- 5 デヒド又はケトン等のカルボニル基、ハロゲンなどの基を有していたとしても、これらの「ニトロ基、アルケニル基又はアルキニル基以外の基」の還元を実質的に停止若しくは抑制するか、或いはニトロ基からアミノ基への還元、並びにアルケニル基又はアルキニル基をそれに対応するアルキル基への還元が「ニトロ基、アルケニル基又はアルキニル基以外の基」の還元に優先することが注目
- 10 点として挙げられる。さらに、ニトロ基からアミノ基への還元、並びにアルケニル基又はアルキニル基をそれに対応するアルキル基への還元を促進させる作用も観察された。特に、ロジウム担体触媒及び金属化合物として鉄塩、ニッケル塩、もしくはコバルト塩からなる触媒を用いて接触還元反応を行うと、ベンジリエーテル、芳香族ハロゲン、アルデヒド又はケトン等の官能基の還元を
- 15 実質的に停止若しくは抑制し、ニトロ基をアミノ基に選択的に還元すること、並びにアルケニル基又はアルキニル基をそれに対応するアルキル基に選択的に還元することができる。従って、本発明の触媒を還元反応に用いることによって、従来の還元反応で用いられてきた保護基で保持し、還元反応を行い、その後保護基を脱保護させるなどの複雑な工程を必要としない。
- 20 本発明においては、上記触媒がロジウム化合物及び金属化合物の他に、上記したようにさらに上記アミンを含むのが好ましい。アミンを含む本発明の触媒を還元反応に用いることによって、アミンを含まない上記触媒を還元反応に用いる場合より、反応速度が飛躍的に向上し、例えばベンジリエーテルなどの還元されやすい官能基が還元される確率がより下がり、さらにより特異的にニト
- 25 ロ基、アルケニル基又はアルキニル基を還元でき、その収率もより向上し得る。

## 実施例

以下、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

## 5 実施例 1



[Bn：ベンジル基（以下同じ）、Rh/C：ロジウム-カーボン粉末（以下同じ）、Ac：アセチル基（以下同じ）]

- 窒素気流下、マグネチックスターラー、及び温度計を取り付けられた100 mL三つ口フラスコに、3-ベンジルオキシ-6-(2-ピロリジニルビニル)ニトロベンゼン (1) (5.00 g, 15.4 mmol)、5%ロジウム-カーボン粉末 (952 mg, 0.462 mmol)、酢酸鉄 (II) (536 mg, 3.08 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) を加え、水素雰囲気下とした。その懸濁液を22℃～25℃で、24時間攪拌した後、窒素気流下とし、一夜攪拌した。つづいて、その懸濁液に28%アンモニア水 (10 mL) 及び5%食塩水 (20 mL) を加え1時間攪拌した後、固体を濾別し、トルエン (100 mL) で残さを洗浄した。濾液と洗液を合わせ、10%クエン酸水 (50 g)、5%重曹水 (50 g)、20%食塩水 (50 g) で順次洗浄した後、減圧下、濃縮乾固した。残渣をトルエン (約100 mL) に溶解した後、シリカゲル (5 g) を敷いた濾過器により濾過し、そのシリカゲルをトルエンにて洗浄した。得られた無色溶液 (152.15 g) を高速液体クロマトグラ

フィーにより分析すると、目的のインドール化合物（２）が、収量 3.15 g（収率 91%）で得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.90 (br. s, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.5$ , 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 7.5$ , 7.5 Hz, 1H), 7.21 (br. dd,  $J = 2.4$ , 2.4 Hz, 1H), 7.01 (br. m, 1H), 6.77 (dd,  $J = 1.8$ , 8.6 Hz, 1H), 6.36 (br. m, 1H), 5.12 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 154.7, 138.0, 136.8, 128.7, 128.0, 127.9, 124.4, 122.5, 120.9, 110.1, 101.3, 96.3, 69.9

#### 実施例 2～実施例 18

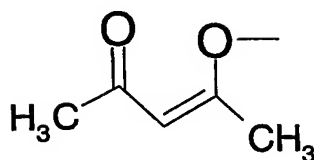
ロジウム-カーボン粉末（以下、Rh/Cと略）添加剤として酢酸鉄（II）の代わりに、下記の表の添加剤を用いて、実施例 1 と同様に処理した。



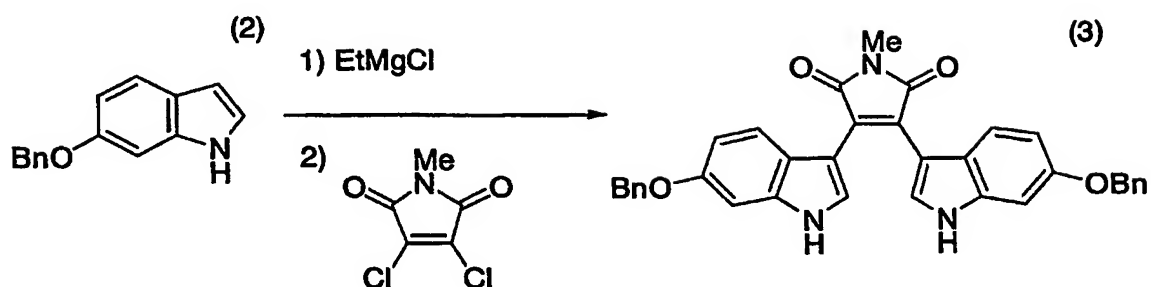
第1表

実施例	Rh/C 使用量	添加剤 (添加量)	反応時間 (hr.)	化合物 (2) 収率
2	5mol%	NiBr <sub>2</sub> (10mol%)	35	79%
4	5mol%	Ni(OAc) <sub>2</sub> (20mol%)	20	87%
5	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (20mol%)	24	90%
6	3mol%	Ni(acac) <sub>2</sub> (20mol%)	27	86%
8	5mol%	FeCl <sub>3</sub> (III) (10mol%)	11	85%
9	5mol%	FeCl <sub>3</sub> (III) /SiO <sub>2</sub> (10mol%)	18	87%
10	5mol%	FeBr <sub>3</sub> (III) (20mol%)	16	78%
13	5mol%	Fe(III)(acac) <sub>3</sub> (20mol%)	16	77%
14	3mol%	FeCl <sub>2</sub> (II) (20mol%)	21	92%
15	5mol%	Fe(II) fumarate (20mol%)	16	94%
16	5mol%	Fe(II)(acac) <sub>2</sub> (20mol%)	16	86%
17	5mol%	Fe(II) SO <sub>4</sub> (20mol%)	16	96%
18	3mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (III) (20mol%)	12	94%
比較例1	3mol%	なし	42	62%

なお、acacは、下記の構造式で示される基を意味する。Acはアセチル基を意味する。



## 実施例 19



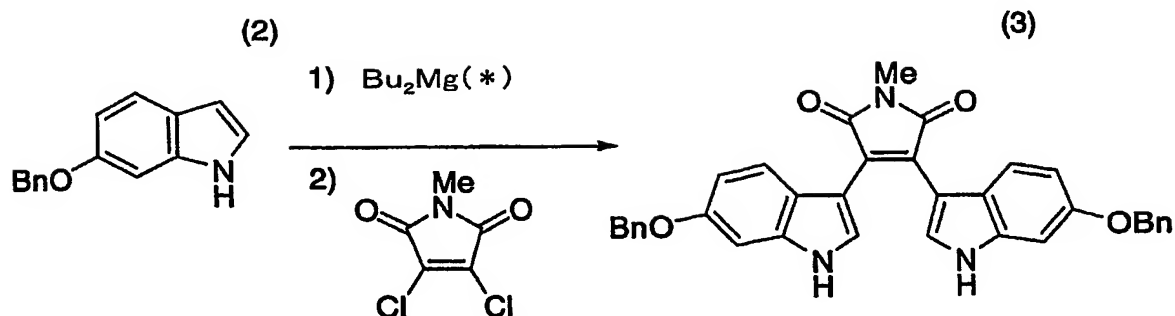
- 5 [E t はエチル基を意味し、M e はメチル基を意味する（以下同じ）。]

窒素気流下、マグネチックスターラー、ジムロート氏冷却器、及び温度計を  
 取り付けられた 50 mL 三つ口フラスコに 6-ベンジルオキシインドール (2)  
 (2.00 g, 8.96 mmol)、テトラヒドロフラン (2.70 mL) 及  
 びトルエン (15.2 mL) を加え、33℃ に加熱した。つづいて、2.00  
 10 M エチルマグネシウムクロリド ジエチルエーテル溶液 (4.48 mL, 8.  
 96 mmol) を 7 分かけて加えた後、55℃ ～ 60℃ で 1 時間攪拌した。N  
 -メチル-1,2-ジクロロマレイミド (730 mg, 4.06 mmol) を  
 トルエン (4.4 mL) に溶解し、その溶液を 10 分かけて加え、その容器を  
 トルエン (1 mL) で洗浄し、その洗液も加えた後、55℃ ～ 60℃ で 20 分  
 15 間攪拌した。さらに反応混合液を 100℃ ～ 108℃ に加熱して 12 時間攪拌  
 した後、室温まで放冷し、一夜攪拌した。つづいて、80℃ に加熱した後、反  
 応混合液にトルエン (15.2 mL) 及び 13% 塩化アンモニウム水溶液 (1  
 7 mL) を加え、室温まで冷却した。その懸濁液を濾過し、得られた赤色固体

をトルエン（20 mL）、トルエン-水（混合比：1：1，20 mL）及びメタノール（20 mL×2）で順次洗浄した後、減圧下室温にて一夜乾燥することにより、目的のビスインドール（3）を収量1.89 g（収率84%）で得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.50 (s, 2H), 7.63 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 7.3$ , 7.3 Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.3$ , 7.3 Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.72 (d, 10  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.41 (dd,  $J = 2.1$ , 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 4H), 3.03 (s, 3H)
- $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 172.2, 155.0, 137.7, 137.1, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.1, 122.0, 120.1, 110.4, 106.1, 96.3, 69.7, 24.3.
- 15 m. P.: ca. 240 °C (分解点)

## 実施例 20



(\*) : ジ (n-ブチル) マグネシウム、ジ (s-ブチル) マグネシウム及び (n-ブチル) (s-ブチル) マグネシウムの混合物である。

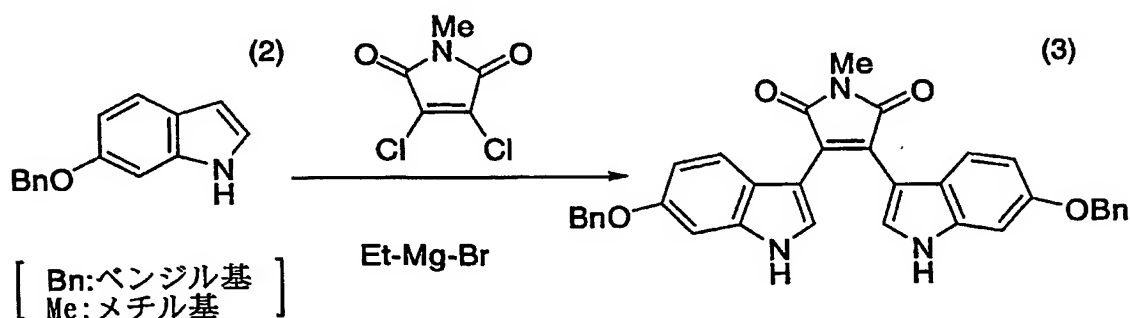
窒素気流下、マグネチックスターラー、ジムロート氏冷却器、及び温度計を取り付けられた 50 mL 三つ口フラスコに 6-ベンジルオキシインドール (2) (2.00 g, 8.96 mmol)、テトラヒドロフラン (2.64 mL) 及びトルエン (15.2 mL) を加え、38℃ に加熱した。つづいて、0.90 M ジブチルマグネシウム ヘプタン溶液 (ジ (n-ブチル) マグネシウム、ジ (s-ブチル) マグネシウム及び (n-ブチル) (s-ブチル) マグネシウムの混合物を含むヘプタン溶液) (4.96 mL, 4.47 mmol) を 10 分かけて加えた後、55℃ ～ 60℃ で 1 時間攪拌した。N-メチル-1,2-ジクロロマレイミド (730 mg, 4.06 mmol) をトルエン (4.4 mL) に溶解し、その溶液を 10 分かけて加え、その容器をトルエン (1 mL) で洗浄し、その洗液も加えた後、55℃ ～ 60℃ で攪拌した。固体が析出したので、テトラヒドロフラン (1.5 mL) を加え均一溶液にした後、55℃ ～ 60℃ で 30 分間攪拌した。さらに反応混合液を 98℃ ～ 100℃ に加熱して 12 時間攪拌した後、室温まで放冷し、一夜攪拌した。つづいて、90℃ に加熱した後、反応混合液に 13% 塩化アンモニウム水溶液 (17 mL) を加え、室温まで冷却した。その懸濁液を濾過し、得られた赤色固体をトルエン (20 mL)、トルエン-水 (混合比 : 1 : 1, 20 mL) 及びメタノール (20 mL × 2)

で順次洗浄した後、減圧下室温にて一夜乾燥することにより、目的のビスイン  
 ドール (3) を収量 1.85 g (収率 82%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.50 (s, 2H), 7.63 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.41 (dd,  $J = 2.1, 8.8$  Hz, 2H), 5.04 (s, 4H), 3.03 (s, 3H)  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 172.2, 155.0, 137.7, 137.1, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.1, 122.0, 120.1, 110.4, 106.1, 96.3, 69.7, 24.3

融点: 約 240°C (分解点).

## 比較例 2



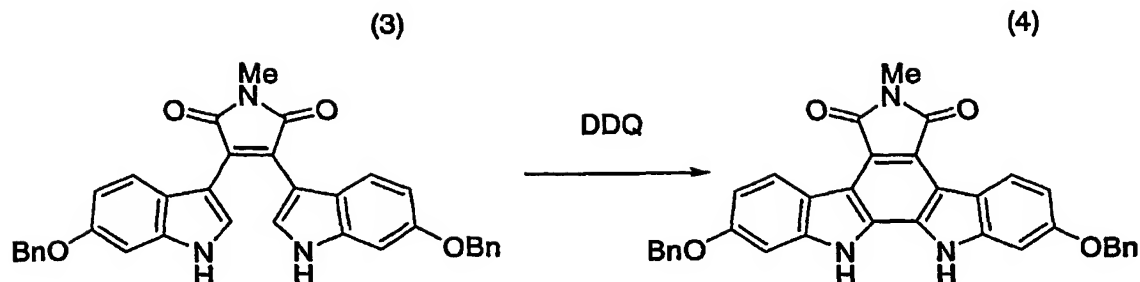
窒素気流下、マグネチックスターラー、ジムロート氏冷却器、及び温度計を  
 取り付けられた 50 mL 三つ口フラスコに 6-ベンジルオキシインドール (2)  
 (2.00 g, 8.96 mmol)、テトラヒドロフラン (2.64 mL) 及  
 20 バトルエン (15.2 mL) を加え、38°C に加熱した。つづいて、2.82

Mエチルマグネシウムブロミド ジエチルエーテル溶液 (3.12 mL, 8.82 mmol) を7分かけて加えた後、55℃～60℃で1時間攪拌した。N-メチル-1,2-ジクロロマレイミド (730 mg, 4.06 mmol) をトルエン (4.4 mL) に溶解し、その溶液を7分かけて加え、その容器をトルエン (1 mL) で洗浄し、その洗液も加えた後、55℃～60℃で30分間攪拌した。さらに反応混合液を100℃～107℃に加熱して12時間攪拌した後、室温まで放冷し、一夜攪拌した。つづいて、80℃に加熱した後、反応混合液にトルエン (15.2 mL) 及び13%塩化アンモニウム水溶液 (17 mL) を加え、室温まで冷却した。その懸濁液を濾過し、得られた赤色固体をトルエン (20 mL)、トルエン:水 (1:1, 20 mL) 及びメタノール (20 mL×2) で順次洗浄した後、減圧下室温にて一夜乾燥することにより、目的のビスインドール (3) を収量1.73 g (収率70%) で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.50 (s, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 4H), 3.03 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 172.2, 155.0, 137.7, 137.1, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.1, 122.0, 120.1, 110.4, 106.1, 96.3, 69.7, 24.3

融点: 約240℃ (分解点)



窒素気流下、マグネチックスターラー、ジムロート氏冷却器、及び温度計を取り付けられた300mL三つ口フラスコにビスインドール体(3)(3.00g, 5.42mmol)及びトルエン(75.3mL)を加え、110℃に加

5 熱した。つづいて、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ

ン(DDQ)(1.37g, 6.03mmol)のトルエン溶液(48.0mL)を15分かけて110℃~107℃で加えた後、トルエン(12mL)でその容器を洗浄し、その洗液も加えた。108℃~110℃で1時間攪拌した後、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析すると原料が消失してい

10 たので、71℃まで冷却し、メタノール(134mL)を3時間かけて、60℃~71℃で加えた[測定時期A]。室温まで冷却して一夜攪拌した後[測定時期B]、濾過し、メタノール(15mL×2)で洗浄した。得られた褐色固体(2876mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(54mL)に懸濁し、95℃~105℃に加熱して1時間攪拌した後、室温まで放冷し、一夜攪拌した。濾

15 過して、メタノール(15mL×2)で洗浄した後、得られた黄色固体(3018mg)をジメチルスホキシド(28.3mL)に懸濁した。60℃~70℃に加熱して上記の固体を溶解させた後、メタノール(13.3mL)、つづいて少量の標記化合物を種晶として加え、1時間攪拌して懸濁液を熟成させた。さらにメタノール(42.4mL)を2時間かけて加えた後、室温まで冷却し、

20 一夜攪拌した。濾過して、メタノール(15mL×2)で洗浄後、減圧下、60℃で一夜乾燥すると、目的のインドールカルバゾール誘導体(4)が黄色結晶(2589mg, 収率87%)で得られた。

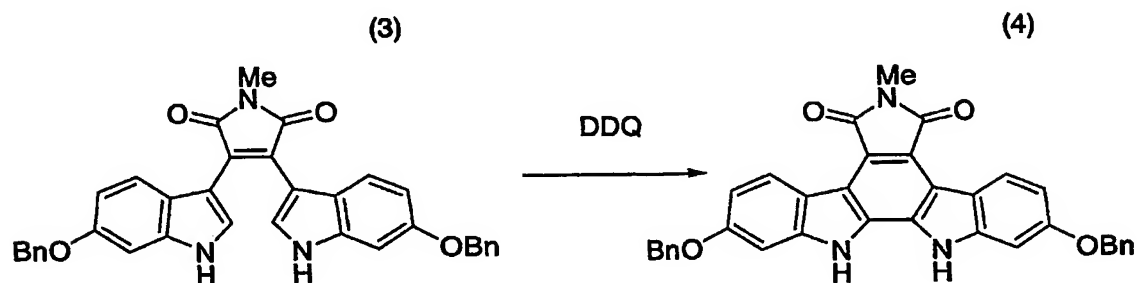
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.26 (s, 2H), 8.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.96 (dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz, 2H), 5.22 (s, 4H), 2.96 (s, 3H).

融点: 約324°C (分解点).

HPLC 測定条件:

10 分離カラム YMC AM-303 250×4.6 mm, 40°C,  
UV=220 nm, 注入量 10  $\mu\text{L}$ ,  
移動相: MeCN-0.1%リン酸=( $t=0$  65:35,  $t=20$  90:30), 流速 1 mL/分

## 15 実施例 22

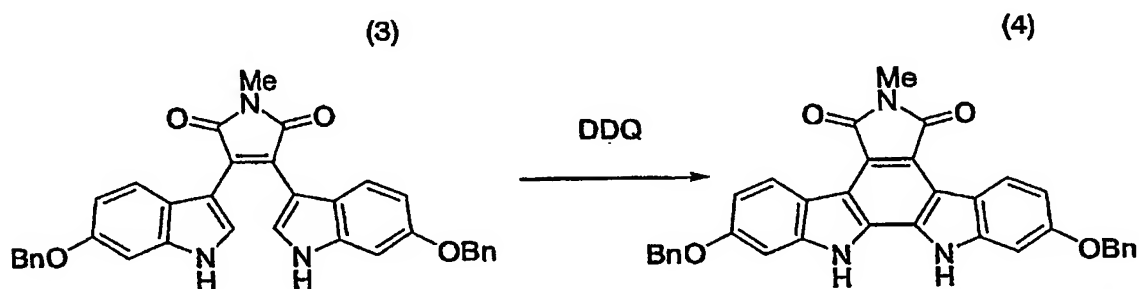


窒素気流下、300 mL 四つ口フラスコにトルエン (75.3 mL) 及びビスインドール体 (3.00 g, 5.42 mmol) (3) を加え、その懸濁液を70°C に加熱した。つづいて、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) (1.29 g, 5.69 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (24.0 mL) を1時間かけて加えた後、N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) でその容器を洗浄し、その洗液も加えた。7



0℃で1時間攪拌した後[測定時期C]、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析すると原料が消失していたので、メタノール(134mL)を2時間かけて加えた。70℃で1時間攪拌した後、25℃まで冷却し、その温度で一晩攪拌した。濾過し、メタノール(15mL×2)で洗浄した後、得られた  
 5 黄色固体を減圧下、25℃で一晩乾燥すると、目的のインドールカルバゾール誘導体(4)の粗結晶が黄色結晶(3.08g)で得られた。

### 実施例23



窒素気流下、80L反応容器にトルエン(28.6kg)及びビスインドール体(3)(1.50kg、2.71mol)を加え、反応容器の内壁をトルエン(3.9kg)で洗浄し、その洗液も加え、その懸濁液を110℃に加熱した。つづいて、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノー-1,4-ベンゾキノ  
 (DDQ)(0.65kg、2.86mol)のトルエン溶液(20.8L)を  
 15 1時間かけて加えた後、トルエン(5.2kg)でその容器を洗浄し、その洗液も加えた。110℃で1時間攪拌した後、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析すると原料が消失していたので、25℃まで0.5時間かけて冷却した[測定時期D]。その温度で1時間攪拌した後、濾過し、トルエン(13kg)で洗浄した。得られた褐色固体(2.07kg)を減圧下、60℃で  
 20 一夜乾燥した後、N,N-ジメチルホルムアミド(25.4kg)に懸濁し、100℃~105℃に加熱して1時間攪拌した。25℃まで1時間かけて冷却し、一夜攪拌した[測定時期E]。濾過して、N,N-ジメチルホルムアミド(9.

- 8 k g) とメタノール (8. 2 k g) で洗浄した後、6 0℃で一夜乾燥した。
- 得られた黄色固体 (1. 5 1 k g) をジメチルスホキシド (1 6. 7 k g) に懸濁し、6 0℃に加熱して上記の固体を溶解させた後、メタノール (5. 6 k g)、つづいて目的のインドールカルバゾール誘導体 (4) を種晶 (8. 0 g)
- 5    として加え、6 0℃～6 5℃で1時間攪拌して懸濁液を熟成させた。さらにメタノール (1 8. 0 k g) を2時間かけて加えた後、その温度で1時間攪拌して、2 5℃まで冷却し、一夜攪拌した。濾過して、メタノール (1 2 k g) で洗浄後、減圧下、6 0℃で一夜乾燥すると、目的のインドールカルバゾール誘導体 (4) が黄色結晶 (1. 2 9 k g、収率8 6 %) で得られた。[ ]内の測定時期は、青酸ガスの測定時期であって、下記試験例における炭酸ガスの測定
- 10    参照。

本実施例の目的化合物 (4) の核磁気共鳴スペクトル及び赤外線吸収スペクトルのデータは、実施例2 1の目的化合物のそれと一致した。

## 15    試験例

### 第2表

#### 青酸ガスの測定

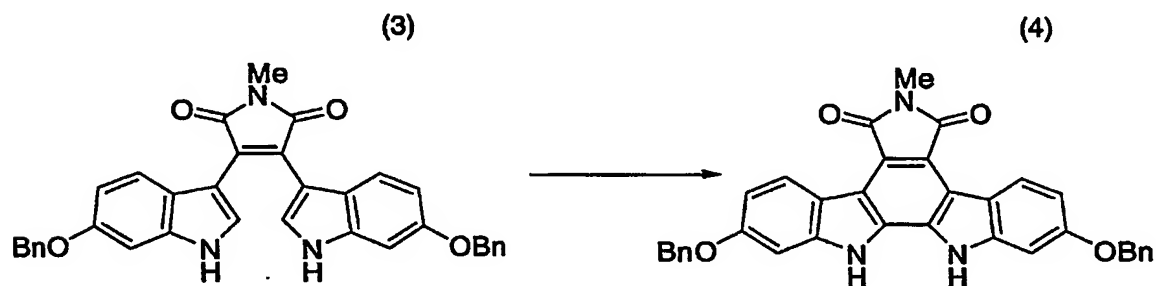
実施例番号	測定時期	青酸イオン含量 (p p m)
2 1	A	5 0
2 1	B	1 0 0
2 2	C	8 0
2 3	D、E	検出されず

測定方法：

反応容器から排出される窒素ガスを、0. 0 5 N水酸化ナトリウム溶液 (ピ

スインドール体 (3) 1 g につき、7 mL を使用) 中に、処理工程の間導入した。得られた当該水酸化ナトリウム溶液について、イオン試験紙 ( $\text{CN}^-$ ) (ADVANTEC (アドバンテック) 製) にて測定した。

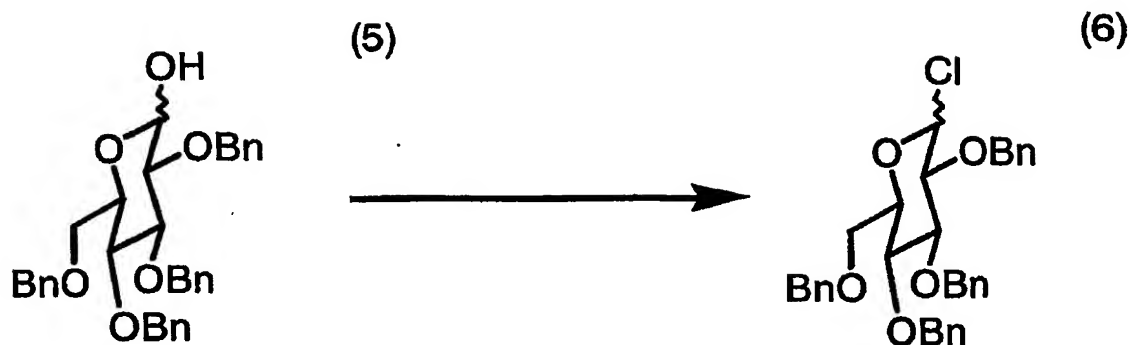
## 5 実施例 2 4



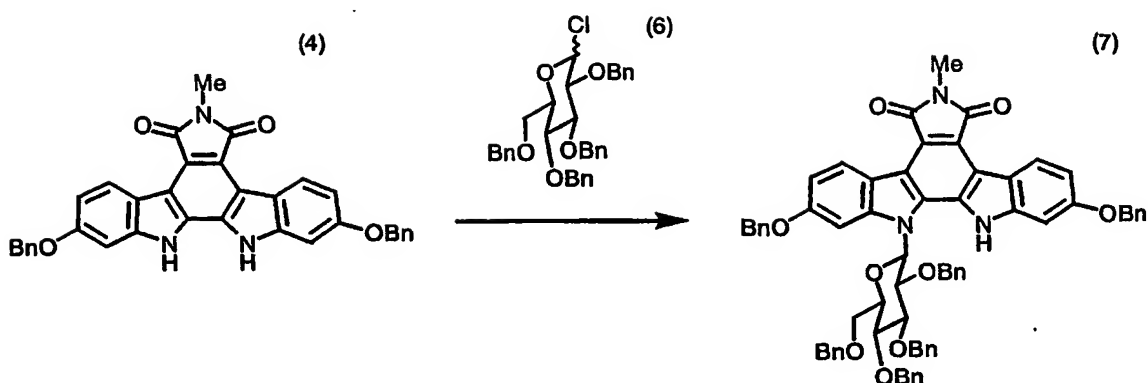
空気下、マグネチックスターラーが取り付けられた 50 mL なす型フラスコにビスインドール体 (3) (500 mg、0.903 mmol)、5%パラジウム-炭素粉末 (384 mg、0.181 mmol) 及びトルエン (22 mL) を加え、105℃の油浴で加熱した。その温度で4日間攪拌後、冷却し、濃縮乾固し、ジメチルスルホキシド (40 mL) を加え、不溶物を濾別した。得られた濾液を高速液体クロマトグラフィーにより分析し、目的化合物 (4) (330 mg、収率 66%) をジメチルスルホキシド溶液として得た。

本実施例の目的化合物 (4) の核磁気共鳴スペクトル及び赤外線吸収スペクトルのデータは、本実施例 2 1 の目的化合物のそれと一致した。

## 実施例 2 5



2, 3, 4, 6- $\text{O}$ -テトラベンジル-D-グルコピラノース (5) (100.00 g, 185 mmol) を 23℃ で N, N-ジメチルホルムアルデヒド 360 mL に溶解後、9℃ に冷却した。得られた溶液に塩化チオニル (16.2 mL, 222 mmol) を 15 分間にわたり徐々に添加し、温度は 20℃ に上昇した。得られた溶液を 30℃ に加温し、1 時間放置した。得られた溶液を -10℃ に冷却後、10 重量% 水酸化カリウム (約 150 mL) を、0℃ 以下に保持しながら添加した。得られた溶液を 22℃ に加温し、有機溶媒層と水層に分液した。得られた水層を *tert*-ブチルメチルエーテル (300 mL  $\times$  1 回) で抽出した。当該有機溶媒層と *tert*-ブチルメチルエーテル層を合わせ、飽和食塩水 (150 mL  $\times$  1 回) で洗浄し、さらに水 (200 mL  $\times$  1 回) で洗浄した。得られた溶液を減圧下で 350 mL まで濃縮した。この 1-クロロ-2, 3, 4, 6-テトラベンジル-1-デオキシ-D-グルコピラノース (6) を含む濃縮液を、さらに生成することなく実施例 26 の原料とした。



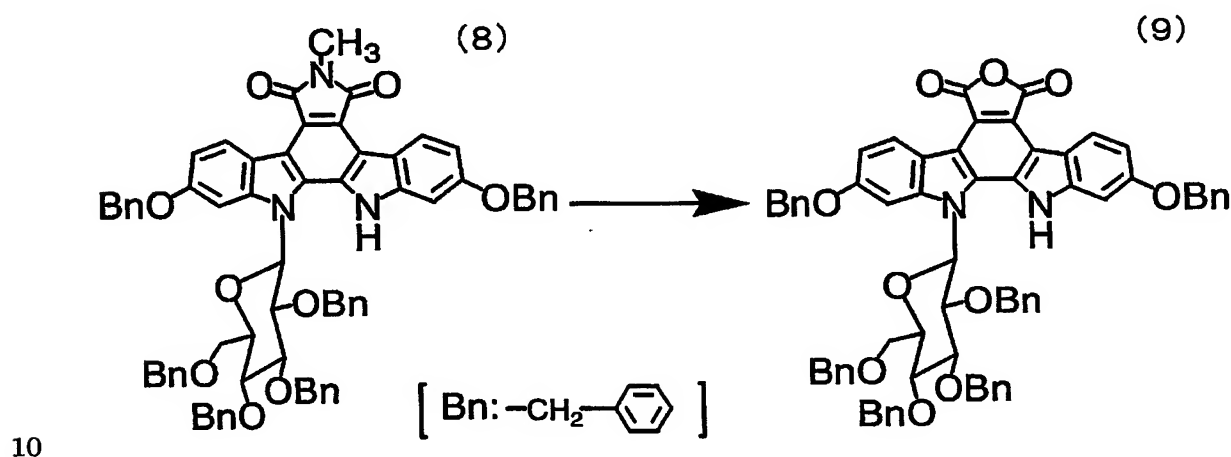
実施例 21 で得られたインドールカルバゾール誘導体 (4) (72.00 g,  
 131 mmol) を *tert*-ブチルメチルエーテル 600 mL に溶解後、2  
 3℃で10分間攪拌した。得られた溶液に、実施例 23 で得られた 1-クロロ  
 5 -2, 3, 4, 6-テトラベンジル-1-デオキシ-D-グルコピラノース (6)  
 を含む溶液 (350 mL) を加え、10分間攪拌した。得られた溶液に 45 重  
 量%水酸化カリウム水溶液 (300 mL) を加え、10分間攪拌した。得られ  
 た溶液に、40 重量%アリクワット (Aliquat、登録商標) 336 (商  
 品名) *tert*-ブチルメチルエーテル溶液 (アリクワット 336 (72 g)  
 10 を *tert*-ブチルメチルエーテル (110 g) に溶解した溶液) を 22 分間  
 かけて、徐々に添加後、23℃で6時間攪拌した。得られた溶液に水 350 mL  
 を加え、5分間攪拌した。得られた溶液を有機層と水層に分液し、水層を *t*  
*tert*-ブチルメチルエーテル (300 mL × 1 回) で洗浄した。得られた *t*  
*tert*-ブチルメチルエーテル層と当該有機層とを合わせ、10 重量%クエン  
 15 酸水溶液 (300 mL × 1 回) で洗浄し、ついで水 (300 mL × 1 回) で洗  
 浄した。得られた有機層を 22℃で一晩攪拌すると目的のインドールカルバゾ  
 ール誘導体 (7) の結晶が析出する。得られた懸濁液を、大気圧下でその液量  
 が約 625 mL となるまで濃縮する。得られた懸濁液を 23℃まで冷却後、メ  
 タノール (225 mL) を 1 時間にわたり、徐々に添加する。得られた懸濁液  
 20 を -5℃に冷却後、45分間攪拌する。結晶を濾取し、冷メタノール-*tert*

t-ブチルメチルエーテル (1 : 1) (400 mL × 2 回) で洗浄後、減圧下 25℃ ~ 40℃ で乾燥した。

得られた結晶の高速液体クロマトグラフィーによる分析では、目的のインドールカルバゾール誘導体（7）の含量は99%であった。

5      なお、本実施例に使用したアリクワット（Aliquat、登録商標） 3  
36は、アルドリッチ ケミカル社（Aldrich Chemical C  
o., Inc.）製の塩化トリカプリルメチルアンモニウムである。

### 实施例 27

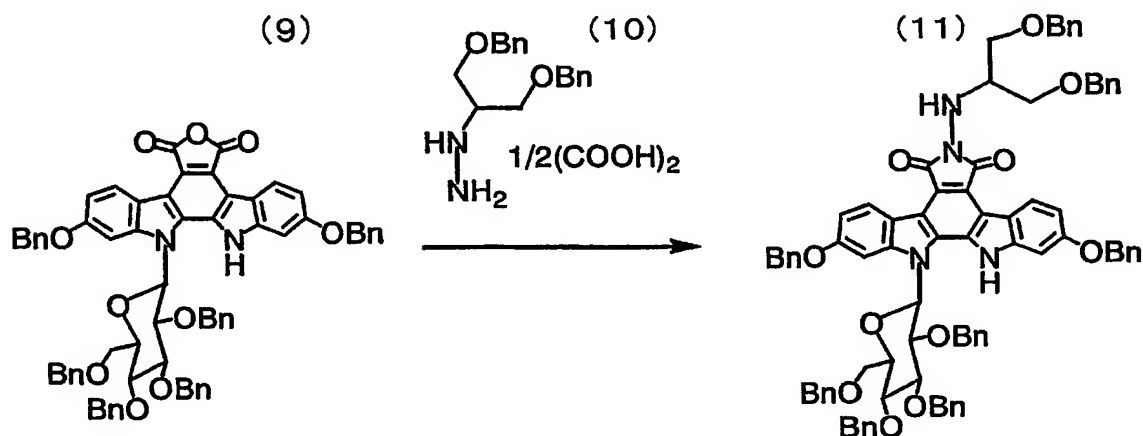


300 mL容4径フラスコに攪拌機、温度計をセットし、エタノール36 mLを入れる。攪拌しながら12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-( $\beta$ -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-6-メチル-5, 7(6H)-ジオン(8)(670 mg, 0.62 mmol)を入れ室温で1時間攪拌する。同温度で5N-水酸化カリウム水溶液(8 mL)を20分かけて滴下した。内温を60℃にし4時間攪拌した後室温で一晩攪拌した。得られた褐色溶液にトルエン(20 mL)加え、同温度で1.0N-塩酸(62 mL)を30分かけて滴下し、pH 2.6とした。この黄色溶液

にテトラヒドロフラン（10 mL）を加え6時間攪拌した。水層（下層）を分離し、有機層を精製水（10 mL×2回）、飽和食塩水（10 mL）で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウム（5 g）で乾燥し、濾過した。減圧で溶媒を留去した後、黄色油状残渣の目的化合物である12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物（0.63 g；収率85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 10.79 (1H, s), 9.04 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.26 (3H, m), 6.17 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.85 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 4.89 (10H, m), 4.32 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 3.96 (6H, m), 3.13 (1H, d,  $J=10.2$  Hz)

## 15 実施例 28



実施例 27 で得られた 12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物

(9) (1.50 g, 1.41 mmol)、N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチル)ヒドラジン ヘミシュウ酸塩(10) (609 mg, 1.84 mmol) 及びN,N-ジメチルアセトアミド (14 mL) の混合物を脱気し、窒素置換後に62℃まで加熱した。この溶液にトリエチルアミン(0.26 mL, 1.84 mmol) を滴下後、この温度で3時間攪拌し、室温に冷却してメチル=tert-ブチル=エーテル (10 mL) と水 (7 mL) を加えた。有機層を分液して水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去して目的化合物 (11) を得た。

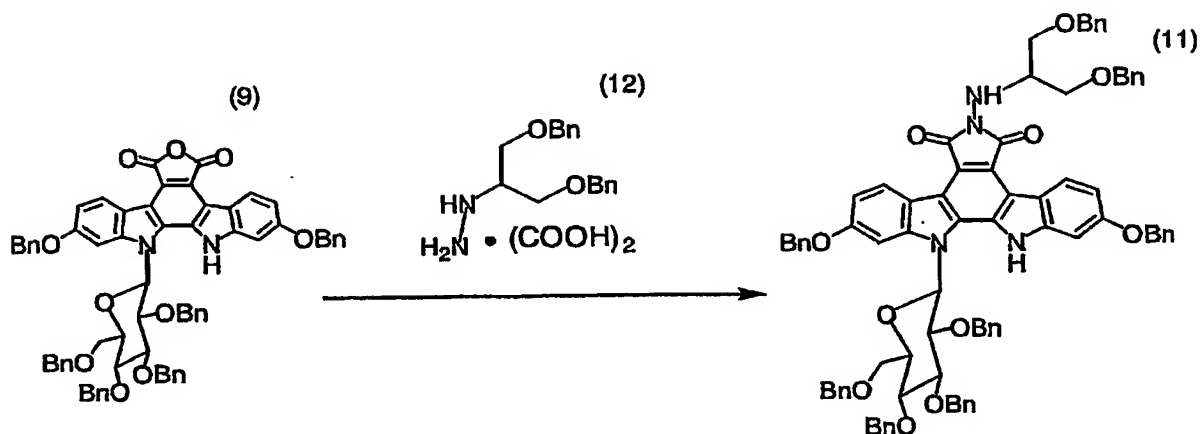
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.63 (1H, br. s), 9.24 (1H, br. d, J=9.6 Hz), 9.16 (1H, br. d, J=9.6 Hz), 7.50-6.84 (42H, m), 6.20 (2H, br. d, J=7.6 Hz), 5.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.33 (1H, br. d, J=3.0 Hz), 5.21 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.19 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.16 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.08 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.08 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.96 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.89 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.85 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.72 (1H, d, J=12.9 Hz), 4.68 (1H, d, J=12.9 Hz), 4.62-4.48 (4H, m), 4.33 (1H, dd, J=9.6, 9.6 Hz), 4.06-3.77 (7H, m), 3.72 (4H, d, J=5.6 Hz), 3.04 (1H, d, J=9.9 Hz)  
<sup>13</sup>C-NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 168.8, 168.7, 159.4, 159.3, 143.2, 142.9, 138.0, 137.9, 137.6, 136.9, 136.8, 136.6, 136.0, 130.2, 128.7, 128.6, 128.



5, 1 2 8. 4, 1 2 8. 3, 1 2 8. 2, 1 2 8. 2, 1 2 8.  
 1, 1 2 8. 0, 1 2 7. 9, 1 2 7. 8, 1 2 7. 7, 1 2 7.  
 6, 1 2 7. 5, 1 2 7. 4, 1 2 7. 3, 1 2 6. 9, 1 2 6.  
 6, 1 1 9. 4, 1 1 9. 1, 1 1 8. 0, 1 1 6. 9, 1 1 6.  
 5 7, 1 1 6. 1, 1 1 0. 4, 9 6. 7, 9 6. 3, 8 5. 8, 8  
 4. 7, 8 0. 9, 7 7. 4, 7 7. 2, 7 6. 0, 7 5. 9, 7  
 5. 4, 7 4. 9, 7 3. 9, 7 3. 3, 7 3. 2, 7 0. 7, 7  
 0. 4, 6 9. 9, 6 9. 8, 6 6. 7, 5 8. 7, 4 9. 4, 3  
 0. 9, 2 7. 0

10

## 実施例 2 9

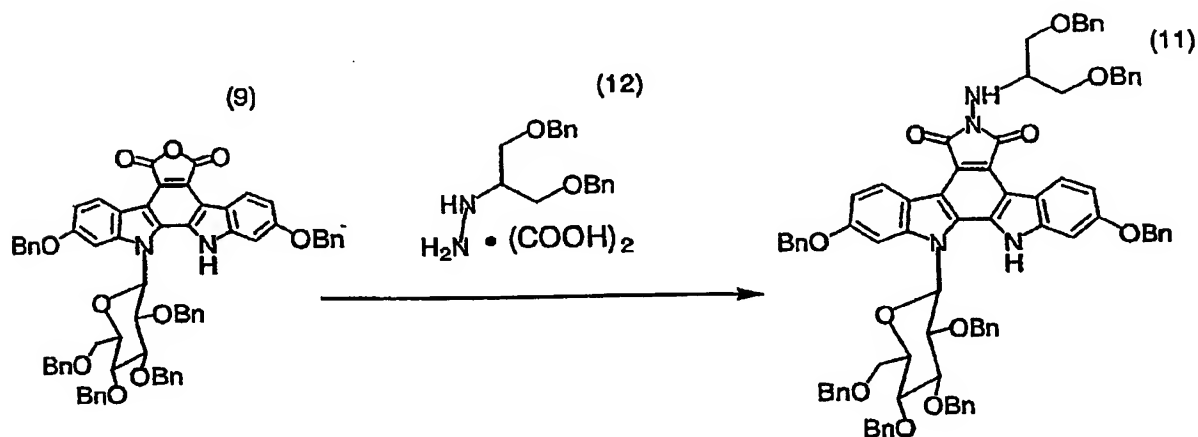


実施例 2 7 で得られた 1 2, 1 3-ジヒドロ-2, 1 0-ジベンジルオキシ  
 -1 3- ( $\beta$ -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)  
 15 -5 H-インドロ [2, 3-a] カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物  
 (9) (1. 3 0 g, 1. 2 3 mmol)、N-(1-ベンジルオキシメチル-  
 2-ベンジルオキシエチル) ヒドラジン モノシュウ酸塩 (5 9 9 mg, 1.  
 5 9 mmol) 及び N, N-ジメチルアセトアミド (1 2. 3 mL) の混合物  
 を脱気し、窒素置換後に 4 5 °C まで加熱した。この溶液にトリエチルアミン (3

4.  $1\ \mu\text{L}$ ,  $0.25\ \text{mmol}$ ) を滴下後、この温度で16時間攪拌し、室温に冷却してメチル=tert-ブチル=エーテル ( $25\ \text{mL}$ ) と水 ( $6.1\ \text{mL}$ ) を加えた。有機層を分液して水 ( $5.2\ \text{mL}$ ) で4回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。最後に濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析すると、目的化合物 (11) ( $1.50\ \text{g}$ 、収率92%) を溶液として得た。

本実施例の目的化合物 (11) の核磁気共鳴スペクトル及び赤外線吸収スペクトルのデータが、実施例28の目的化合物のそれと一致したことから、12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチルアミノ)-13-( $\beta$ -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール5, 7(6H)-ジオンと同定した。

### 実施例30

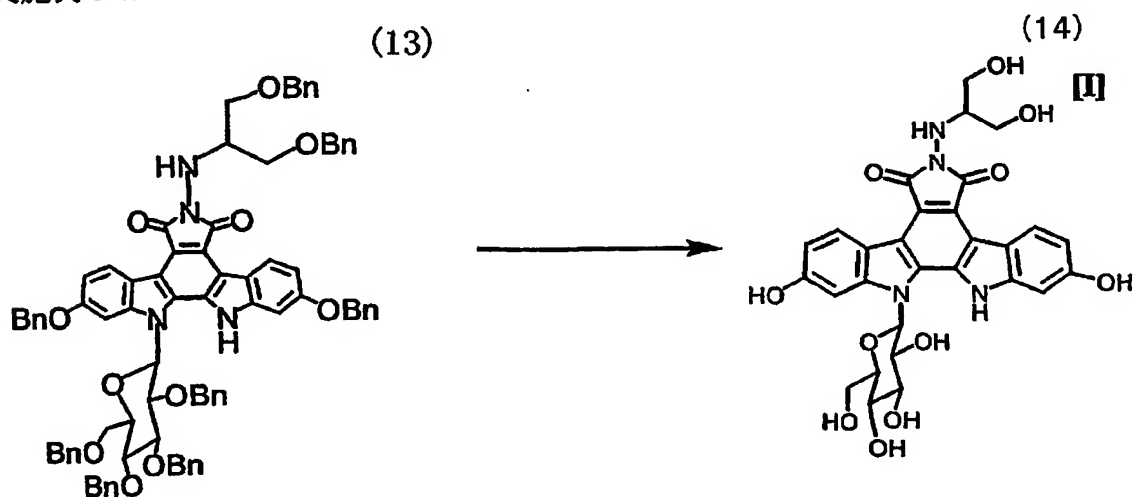


実施例27で得られた12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-( $\beta$ -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物 (9) ( $1.30\ \text{g}$ ,  $1.23\ \text{mmol}$ )、N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチル)ヒドラジン モノシュウ酸塩 ( $599\ \text{mg}$ ,  $1.59\ \text{mmol}$ )、硫酸マグネシウム ( $1.48\ \text{g}$ ,  $12.3\ \text{mmol}$ ) 及びN,

N-ジメチルアセトアミド (12, 3 mL) の混合物を脱気し、窒素置換後に 45℃まで加熱した。この溶液にトリエチルアミン (446 μL, 3.20 mmol) を滴下後、この温度で10時間攪拌し、室温に冷却してメチル=tert-ブチル=エーテル (25 mL) と水 (6.1 mL) を加え、2N塩酸 (1.34 mL) にて水層を pH 3.5 に調節した。有機層を分液して水 (5.2 mL) で4回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。最後に濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析すると、目的化合物 (11) (1.50 g、収率 92%) を溶液として得た。

本実施例の目的化合物 (11) の核磁気共鳴スペクトル及び赤外線吸収スペクトルのデータが、実施例 28 の目的化合物のそれと一致したことから、12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチルアミノ)-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール5, 7(6H)-ジオンと同定した。

### 実施例 31



10%パラジウム-炭素 (50重量%、112 g) を水素添加反応容器に入れ、ついで、12-β-D-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコ

ピラノシル) - 12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-[[[(2-ベンジルオキシ-1-(ベンジルオキシメチル)エチル)アミノ]-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン(13)のテトラヒドロフラン溶液(175 g/1溶液、6.4 L、  
5 1.12 kg)、イソプロパノール(7.9 L)及び3N-HCl(224 mL)を入れ、40℃で水素圧40 psiで激しい攪拌下、水素の吸収率が、理論上の110%となるまで4時間~14時間水素添加反応を行なう。得られた反応溶液を25℃に冷却し、solkafloc(ソルカフロック、登録商標)を用いて触媒等の固形物を濾取し、さらに濾取された固形物をイソプロパノール-テトラヒドロフラン(3:2)(3 L×1回)で洗浄する。得られた濾液及び洗液を合わせ、1M トリエチルアミン-イソプロパノール溶液(約600 mL)でpH2.5とした後、水(4.0 L)を加える。得られた溶液を大気圧下で液量が7.5 Lとなるまで濃縮する。さらに、イソプロパノール-水(4:1)(6.5 L)を添加しながら、濃縮を継続し、更にイソプロパノール(約9  
15 L)を供給し、且つ液量を約7.5 Lに保ちながら、水分含量を20%w/v%とするように濃縮する。得られた濃縮液の温度を70℃とし、種晶5 gをイソプロパノール50 mLに懸濁して、添加後、70℃で1時間保持し、イソプロパノール(5.0 L)を1.5時間にわたり添加した。得られた溶液を70℃で9~24時間保持すると結晶が析出する。さらに、得られた懸濁液をイソプロ  
20 パノール(17 L)を供給しながら大気圧下で濃縮し、懸濁液中の水分含量を3w/v%とする。得られた懸濁液を70℃で3~6時間保持後、22℃に冷却し、1時間保持する。得られた懸濁液を濾過し、得られたケーキをイソプロパノール(2.5 L)で洗浄し、ついでメタノール(1.5 L)で洗浄する。得られたケーキを減圧下38℃で6時間乾燥すると、オレンジ色の結晶が得ら  
25 れる。その含量は99%以上で、収率は80%以上である。オレンジ色の結晶のマススペクトル、赤外線吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトルの各デー

- タが国際公開WO 95 / 3 0 6 8 2の実施例6記載の化合物と一致したことにより、本実施例の目的化合物(14)を12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロオキシ-6-N-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-13-(β-D-グルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンと同定した。

高速液体クロマトグラフィーの測定条件

分離カラム: YMC ODS-AQ (250×4.6 mm)

流速: 1.5 mL/分

検出波長: 228 nm

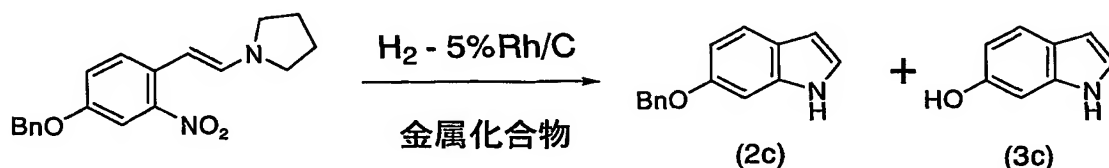
- 10 移動相: A=0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-水

B: アセトニトリル

注入量: 10 μL

測定温度: 25℃

### 15 実施例32



- 窒素気流下、マグネチックスターラーを取り付けられた30 mLナス型フラスコに、3-ベンジルオキシ-6-(2-ピロリジニルビニル)ニトロベンゼン(1.00 g, 3.08 mmol)、5%ロジウム-カーボン粉末(63.5 mg, 0.0309 mmol)、金属化合物として酢酸鉄(II)(5.6 mg, 0.0309 mmol)及びテトラヒドロフラン(20 mL)を加え、水素雰囲気下とした。その懸濁液を室温で、41時間攪拌した後、窒素気流下とし、一夜攪拌した。つづいて、固体を濾別し、テトラヒドロフランで残さを洗浄した。濾液と洗液を合わせ、得られた褐色溶液(79.83 g)を高速液体ク

ロマトグラフィーにより分析すると、目的の6-ベンジルオキシインドール (2c) が661mg (収率96%)、及び副生成物の6-ヒドロキシインドール (3c) が2mg (収率0.6%) で得られた。

5 6-ベンジルオキシインドール:

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.90 (br. s, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.5$ , 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 7.5$ , 7.5 Hz, 1H), 7.21 (br. dd,  $J = 2.4$ , 2.4 Hz, 1H), 7.01 (br. m, 1H), 6.77 (dd,  $J = 1.8$ , 8.6 Hz, 1H), 6.36 (br. m, 1H), 5.12 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 154.7, 138.0, 136.8, 128.7, 128.0, 127.9, 124.4, 122.5, 120.9, 110.1, 101.3, 96.3, 69.9

6-ヒドロキシインドール:

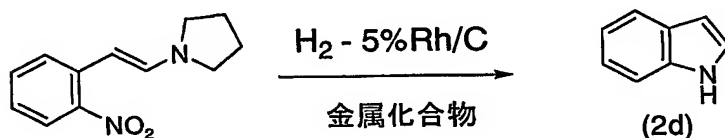
$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.68 (br. s, 1H), 8.88 (br. s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.56 (dd,  $J = 8.4$ , 1.5 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 153.7, 137.90, 124.00, 121.90, 121.17, 1

10. 37, 101. 75, 97. 36.

### 実施例 33～実施例 35

実施例 32 と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I)、又はアセチルアセトン酸コバルト (I I I) の存在下で、2-(2-ピロリジニルビニル)ニトロベンゼンを水素還元した。その結果、以下の第3表に示すごとく、高収率でインドールを得ることができた。



10 第3表

実施例 番号	5%RH/C (使用量)	金属化合物 (使用量)	反応時間	収率 (%)
33	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	31 時間	88
34	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20mol%)	32 時間	82
35	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	38 時間	85

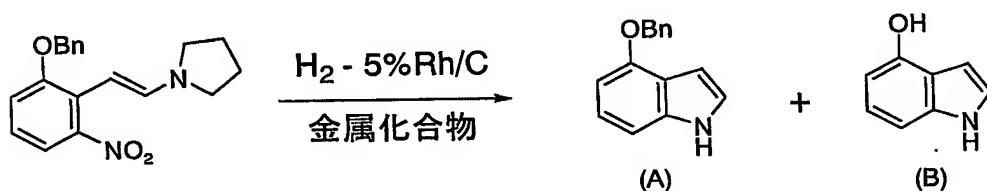
インドール：

生成物 (2d) に関しては、市販品と各種スペクトルデータを比較することにより同定した。

### 実施例 36～実施例 38

実施例 3 2 と同様にして、本発明の触媒である、5 % ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I) 又はアセチルアセトン酸コバルト (I I I) を用いて、3-ベンジルオキシ-2-(2-ピロリジニルビニル) ニトロベンゼンを原料として還元反応を行った。

- 5     その結果、本発明の還元剤を使用した場合、以下の第 4 表に示すごとく、比較例 3 に比べ、高収率で 4-ベンジルオキシインドールを得、しかも、副生成物 4-ヒドロキシインドールの生成量を低く抑えることができた。



10   第 4 表

実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量)	反応時間	化合物 (A) 収率 (%)	化合物 (B) 収率 (%)
3 6	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	3 1 時間	8 3	5
3 7	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20mol%)	3 2 時間	8 8	6
3 8	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	3 8 時間	8 0	3
比較例 3	3mol%	使用せず	1 6 7 時間	4 3	3 8

4-ベンジルオキシインドール：

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.12 (b  
r. s, 1H), 7.49 (b r. d, J = 7.5 Hz, 1H),  
15 7.44 (b r. t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (m,



1 H), 7.14 (dd,  $J = 8.0, 7.8$  Hz, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 6.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H).

5  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 152.88, 137.94, 137.66, 128.81, 128.05, 127.66, 123.00, 119.23, 105.02, 101.46, 100.40, 70.27.

10 4-ヒドロキシインドール:

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.19 (br. s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.06 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1 H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 5.22 (br. s, 1 H).

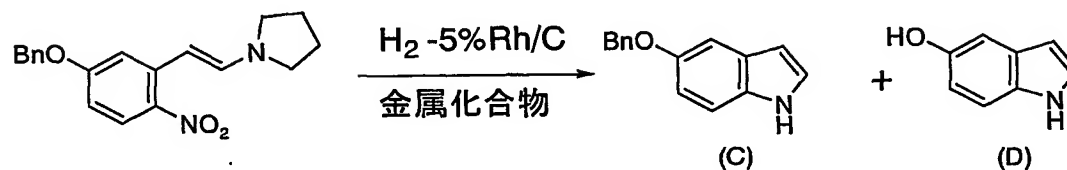
15  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 149.08, 137.86, 123.18, 123.03, 117.64, 104.37, 104.29, 98.91.

20 実施例 39～実施例 41

実施例 32 と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I) 又はアセチルアセトン酸コバルト (I I I) を用いて、4-ベンジルオキシ-2-(2-ピロリジニルビニル) ニトロベンゼンを原料として還元反応を行った。

25 その結果、本発明の還元剤を使用した場合、以下の第5表に示すごとく、比較例 4 に比べ、高収率で5-ベンジルオキシインドールを得、しかも、副生成

物 5-ヒドロキシインドールの生成量を低く抑えることができた。



第 5 表

実施例 番号	5%RH/C 使用量(mol%)	金属化合物 (使用量)	反応時間	化合物 (C) 収率 (%)	化合物 (D) 収率 (%)
39	1mol%	Fe (OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	9時間	99	1
40	3mol%	Ni (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O (20mol%)	23時間	93	0.4
41	1mol%	Co (acac) <sub>3</sub> (5mol%)	15時間	96	3
比較例 4	3mol%	添加せず	15時間	86	14

5

5-ベンジルオキシインドール：

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.92 (b r. s, 1H), 7.44 (b r. d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.06 (s, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 153.64, 137.99, 131.45, 128.82, 128.53, 128.08, 127.89, 125.30, 113.29, 112.06, 104.32, 102.59, 71.26.

15

5-ヒドロキシインドール:

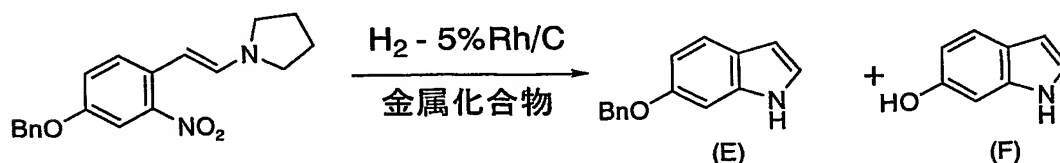
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.76 (br. s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.89 (br. d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.6$ , 2.0 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 151.42, 131.38, 129.30, 126.37, 112.50, 112.20, 104.76, 101.12.

#### 実施例42～実施例44

実施例32と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄(II)、硝酸ニッケル(II)又はアセチルアセトン酸コバルト(III)を用いて、5-ベンジルオキシ-2-(2-ピロリジニルビニル)ニトロベンゼンを原料として還元反応を行った。その結果を以下の第6表に示す。

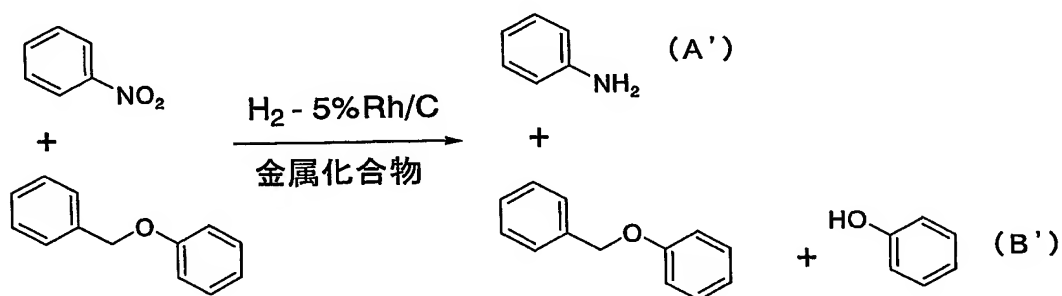
その結果、本発明の還元剤を使用した場合、以下の第6表に示すごとく、比較例5に比べ、高収率で6-ベンジルオキシインドールを得、しかも、副生成物である6-ヒドロキシインドールの生成量を低く抑えることができた。



第6表

実施例 番号	5%RH/C 使用量	金属化合物 (使用量)	反応時間	化合物 (E) 収率 (%)	化合物 (F) 収率 (%)
4 2	1mol%	Fe (OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	9 時間	9 6	0 . 6
4 3	3mol%	Ni (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O (20mol%)	2 3 時間	9 0	1
4 4	1mol%	Co (acac) <sub>3</sub> (5mol%)	1 5 時間	9 4	3
比較例 5	3mol%	使用せず*	4 2 時間	5 5	3 4

## 実施例 4 5



5

窒素気流下、マグネチックスターラーを取り付けられた30mLナス型フラスコに、ニトロベンゼン(379mg, 3.08mmol)、基質としてベンジルフエニルエーテル(567mg, 3.08mmol)、5%ロジウム-カーボン粉末(63.5mg, 0.0309mmol)、金属化合物として酢酸鉄(I)

10 I)(5.6mg, 0.0309mmol)及びテトラヒドロフラン(20mL)を加え、水素雰囲気下とした。その懸濁液を室温で、16時間攪拌した後、窒素気流下とし、一夜攪拌した。つづいて、固体を濾別し、テトラヒドロフランで残さを洗浄した。濾液と洗液を合わせ、得られた褐色溶液を高速液体クロマ

トグラフィーにより分析すると、アニリン (A') が収量 247 mg (収率 86%)、回収された基質のベンジルフェニルエーテルが収量 503 mg (回収率 89%)、還元された基質のフェノール (B') が収量 4 mg (収率 1%) で得られた。

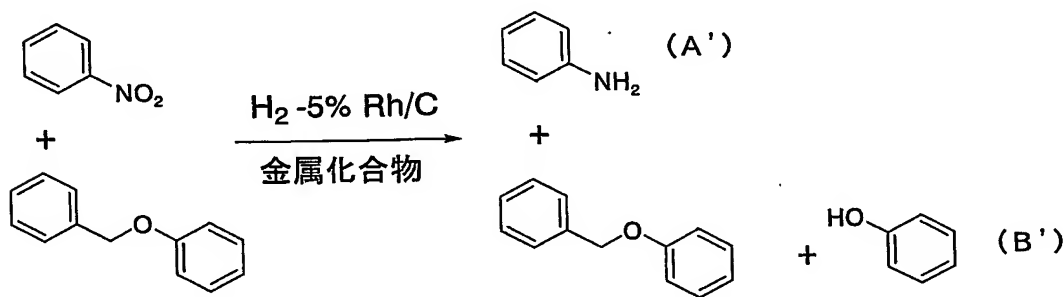
- 5 得られた反応液中の各成分は、市販品と各種スペクトルデータを比較することにより同定した。

#### 実施例 46～実施例 48

- 10 実施例 45 と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I)、又はアセチルアセトン酸コバルト (I I I)、を用い、基質としてはベンジルフェニルエーテルを用いて還元反応を行った。その結果を以下の第 7 表に示す。

アニリン及び還元された基質 (フェノール) は、市販品と各種スペクトルデータを比較することにより同定した。

15



第7表

実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量)	反応時間	収率 (A')	収率 (B')
4 6	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20mol%)	1 6 時間	8 6 %	3 2 %
4 7	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	1 6 時間	8 6 %	1 %
4 8	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	1 6 時間	8 5 %	1 %
比較例 6	3mol%	使用せず	1 6 時間	6 4 %	2 7 %
比較例 7	1mol%	使用せず	1 6 時間	6 2 %	1 5 %

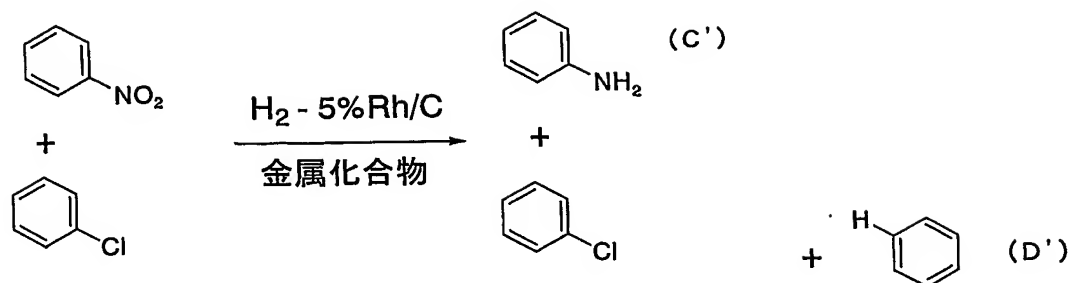
収率 (A') は、アニリンの収率である。

収率 (B') は、フェノールの収率である。

#### 5 実施例 4 9 ～ 実施例 5 1

実施例 4 5 と同様にして、本発明の触媒である、5 % ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I)、アセチルアセトン酸コバルト (I I I) を用い、基質としてはクロロベンゼンを用いて反応を行った。その結果を以下の第 8 表に示す。

- 10 アニリン及び還元された基質 (ベンゼン) は、市販品と各種スペクトルデータを比較することにより同定した。



第8表

実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量)	反応時間	収率 (C')	収率 (D')
49	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20mol%)	16時間	91%	24%
50	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	16時間	90%	4%
51	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	16時間	94%	3%
比較例8	3mol%	使用せず	16時間	10%	78%
比較例9	1mol%	使用せず	16時間	65%	33%

収率 (C') は、アニリンの収率である。

収率 (D') は、ベンゼンの収率である。

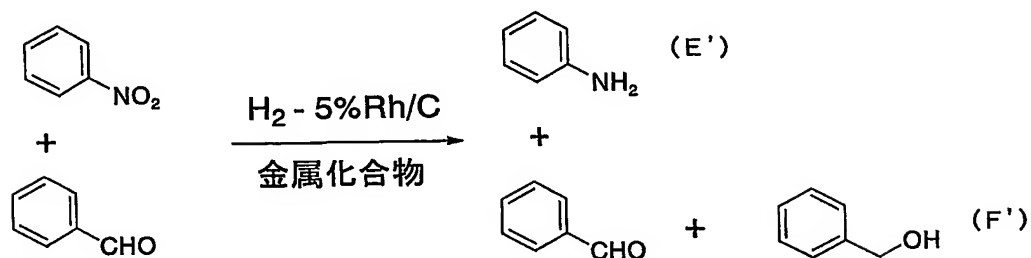
5

#### 実施例52～実施例54

実施例45と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I)、又はアセチルアセトン酸コバルト (I I I) を用い、基質としてはベンズアルデヒドを用

10 いて反応を行った。その結果を以下の第9表に示す。

アニリン及び還元された基質（ベンジルアルコール）は、市販品と各種スペクトルデータを比較することにより同定した。



5 第9表

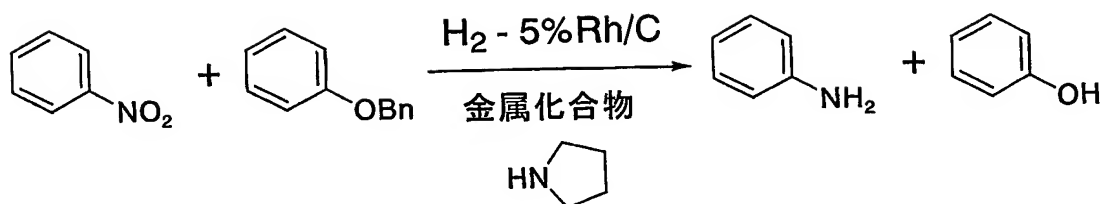
実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量)	反応時間	収率 (E')	収率 (F')
5 2	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20mol%)	1 6 時間	8 3 %	1 6 %
5 3	1mol%	Fe(OAc) <sub>3</sub> (1mol%)	1 6 時間	9 4 %	7 %
5 4	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	1 6 時間	8 1 %	8 %
比較例 1 0	3mol%	使用せず	1 6 時間	6 5 %	5 6 %
比較例 1 1	1mol%	使用せず	1 6 時間	9 2 %	2 9 %

収率 (E') は、アニリンの収率である。

収率 (F') は、ベンジルアルコールの収率である。

実施例 5 5

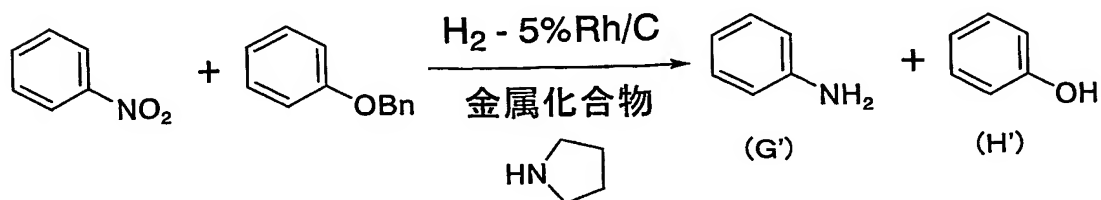




- 窒素気流下、マグネチックスターラーを取り付けられた30mLナス型フラスコに、ニトロベンゼン(379mg, 3.08mmol)、ベンジルフェニルエーテル(567mg, 3.08mmol)、ピロリジン(0.257mL, 3.08mmol)、5%ロジウム-カーボン粉末(63.5mg, 0.0309mmol)、金属化合物として酢酸鉄(II)(5.6mg, 0.0309mmol)及びテトラヒドロフラン(20mL)を加え、水素雰囲気下とした。その懸濁液を室温で、5時間攪拌した後、窒素気流下とし、一夜攪拌した。つづいて、固体を濾別し、テトラヒドロフランで残さを洗浄した。濾液と洗液を合わせ、得られた褐色溶液を高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、アニリンが収量252mg(収率88%)、ベンジルフェニルエーテルが還元された結果生じたフェノールが収量1mg(収率0.4%)で得られた。

#### 実施例56～実施例58

- 実施例55と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄(II)、硝酸ニッケル(II)、又はアセチルアセトン酸コバルト(III)を用い、さらに塩基としてピロリジンを加えて還元反応を行った。その結果を以下の第10表に示す。



第10表

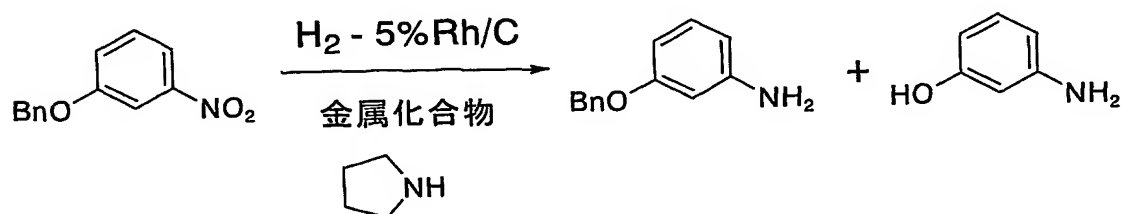
実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量) アミン (使用量)	反応時間	収率 (G') : %	収率 (H') : %
5 6	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20mol%) ピロリジン (1当量)	5時間	90	8
5 7	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%) ピロリジン (1当量)	5時間	88	0.4
5 8	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%) ピロリジン (1当量)	5時間	94	6
比較例12	3mol%	金属化合物を使用せず ピロリジン (1当量)	5時間	86	42
比較例13	3mol%	金属化合物を使用せず ピロリジン (1当量)	2時間	92	20
比較例14	1mol%	金属化合物を使用せず ピロリジン (1当量)	5時間	91	14

収率 (G') は、アニリンの収率である。

収率 (H') は、フェノールの収率である。

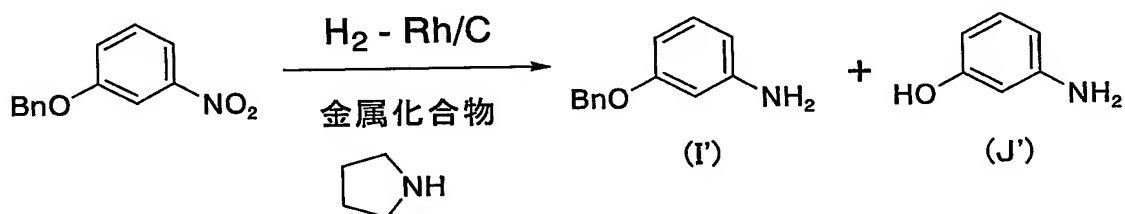
以上の結果から、本発明の触媒の存在下での接触還元反応の場合、アミンを  
5 さらに添加すると、還元される官能基の選択性が向上することが確認された。

## 実施例 5 9



窒素気流下、マグネチックスターラーを取り付けられた30 mLナス型フラスコに、3-ベンジルオキシニトロベンゼン(706 mg, 3.08 mmol)、ピロリジン(0.257 mL, 3.08 mmol)、5%ロジウム-カーボン粉末(190 mg, 0.0924 mmol)、金属化合物として硝酸ニッケル六水和物(II)(179 mg, 0.616 mmol)及びテトラヒドロフラン(20 mL)を加え、水素雰囲気下とした。その懸濁液を室温で、2.5時間攪拌した後、窒素気流下とした。つづいて、固体を濾別し、テトラヒドロフランで残さを洗浄した。濾液と洗液を合わせ、得られた褐色溶液を高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、3-ベンジルオキシアニリンが収量565 mg (収率92%)、3-ヒドロキシアニリンが収量3 mg (収率1%)で得られた。

#### 実施例60～実施例66



実施例59と同様にして、金属化合物として酢酸鉄(II)、硝酸ニッケル(II)、又はチルアセトン酸コバルト(III)を用い、または還元反応を行った。その結果を以下の第11表に示す。

第 1 1 表

実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量)	ピロリジン	反応時間	収率 (I')	収率 (J')
6 0	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O (20mol%)	使用せず	15 時間	9 2	2
6 1	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O (20mol%)	1 当量	2.5 時間	9 2	1
6 2	3mol%	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O (20mol%)	3 当量	2.5 時間	9 5	0. 5
6 3	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	使用せず	33 時間	9 2	0. 8
6 4	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	1 当量	2.5 時間	9 8	0. 5
6 5	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	使用せず	33 時間	8 9	0. 6
6 6	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	1 当量	4 時間	9 1	7
比較例 1 5	3mol%	使用せず	使用せず	15 時間	7 6	1 1
比較例 1 6	3mol%	使用せず	1 当量	2.5 時間	7 9	1 5
比較例 1 7	3mol%	使用せず	3 当量	2.5 時間	8 6	1 4

収率 (I') : 3-ベンジルオキシアニリンの収率である。(単位 : %)

収率 (J') : 3-ヒドロキシアニリンの収率である。(単位 : %)

以上、実施例 6 0 ~ 6 6 の結果から、本発明のロジウム-担体触媒を用い、

5 金属化合物として鉄塩、ニッケル塩、又はコバルト塩を用いて、接触還元反応

を行う反応系に対し、ピロリジンのようなアミンを添加すると、反応速度が飛躍的に向上し、ベンジルエーテルなどのような、還元されやすい官能基が還元される確率が下がり、さらに特異的にニトロ基を還元でき、その収率も向上することが確認された。

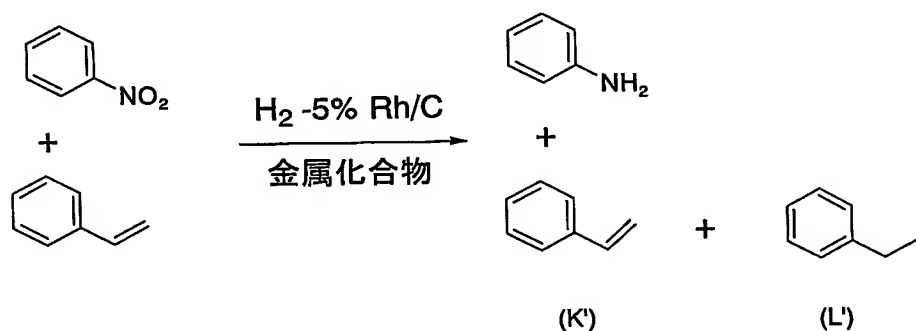
5

## 実施例 67～68

実施例 45 と同様にして、本発明の触媒である、5%ロジウム-カーボン粉末、及び金属化合物として酢酸鉄 (I I)、硝酸ニッケル (I I)、又はアセチルアセトン酸コバルト (I I I) を用い、基質としてはスチレン (K') を用いて反応を行った。その結果を以下の表に示す。

10

なお、アニリン及び還元された基質 (エチルベンゼン (L')) は、市販品と各種スペクトルデータを比較することにより同定した。



第 1 2 表

実施例 番号	5%Rh/C 使用量	金属化合物 (使用量)	反応時間	収率 (K')	収率 (L')
6 8	1mol%	Fe(OAc) <sub>2</sub> (1mol%)	1 6 時間	8 0 %	9 8 %
6 9	1mol%	Co(acac) <sub>3</sub> (5mol%)	1 6 時間	8 9 %	9 9 %
比較例 1 8	3mol%	使用せず	1 6 時間	3 1 %	9 3 %
比較例 1 9	1mol%	使用せず	1 6 時間	7 3 %	9 8 %

収率 (K') は、アニリンの収率である。

収率 (L') は、エチルベンゼンの収率である。

上記の結果から、本発明の触媒を用いて、接触還元するとベンジルエーテル  
 5 基、クロロ基、及びアルデヒド基を還元することなく、ニトロ基及びビニル基  
 については、還元されることが確認された。

したがって、本発明の触媒、すなわち、ロジウム担体触媒及び金属化合物  
 として鉄塩、ニッケル塩、もしくはコバルト塩からなる触媒を用いて接触還元  
 反応を行うと、ベンジルエーテル、芳香族ハロゲン、アルデヒド又はケトン等  
 10 の官能基を還元することなく、ニトロ基、アルケニル基又はアルキニル基を選  
 択的に還元することができる。

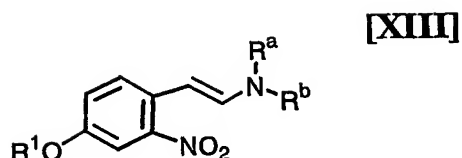
#### 産業上の利用可能性

本発明の式 [ I ] で表される目的化合物は医薬として有用であり、本発明は、  
 15 当該化合物の工業的有利な製造方法である。また、本発明の触媒は、選択的還

元を可能にする触媒として種々の還元反応に利用できる。

## 請求の範囲

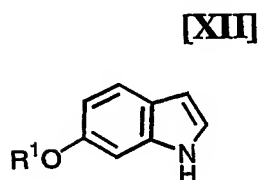
## 1. 一般式 [X I I I]:



5

[式中、 $R^1$ は水酸基の保護基を、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一又は異なってもよく、炭素数1～7個のアルキル基を示すか、又は $R^a$ 及び $R^b$ が互いに結合して、炭素数3～6個のアルキレン基を形成してもよい]で表される化合物又はその塩

10 I I]:



[式中、 $R^1$ は前記の意味を示す]で表されるインドール化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式 [X I I] で表されるインドール化合物又はその塩を、一般式 [X I]:

15



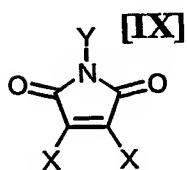
[式中、 $R^c$ は炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ビニル基又はアリル基を示す]で表されるマグネシウムクロライド、又は一般式 [X]:





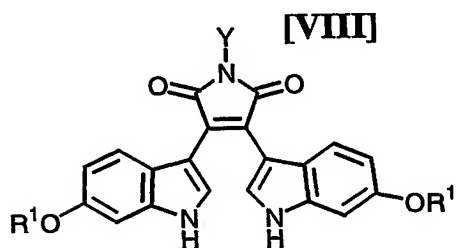
〔式中、 $R^d$ は、炭素数1～7個のアルキル基又はフェニル基を示す〕で表されるマグネシウム化合物と反応させた後、一般式〔IX〕:

5



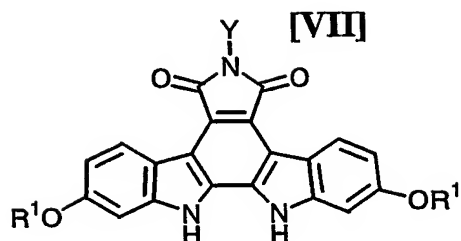
〔式中、Xはハロゲン原子を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す〕で表されるマレイミド化合物と反応させて、一般式〔VIII〕:

10



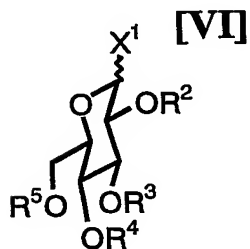
〔式中、 $R^1$ 及びYは前記の意味を示す〕で表されるビスーインドール化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式〔VIII〕で表されるビスーインドール化合物又はその塩を閉環して、一般式〔VII〕:

15



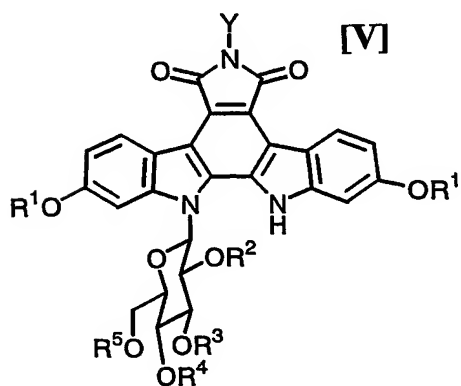
[式中、R¹及びYは前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩を製造し、  
ついで得られた一般式 [V I I] で表される化合物又はその塩を、一般式 [V  
I] :

5



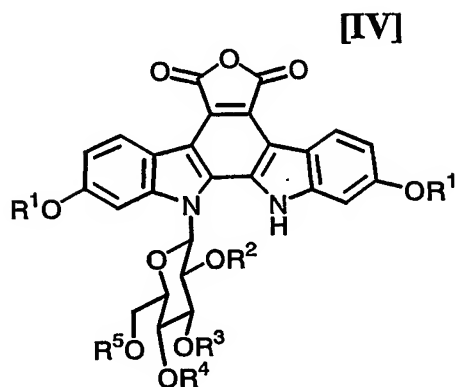
[式中、R²、R³、R⁴及びR⁵は水酸基の保護基を、X¹はハロゲン原子を示す]  
で表される活性化されたグルコース誘導体と、カップリングさせることにより、  
一般式 [V] :

10

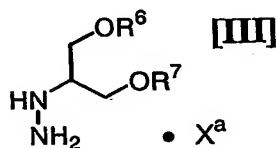


[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びYは、前記の意味を示す] で表される化

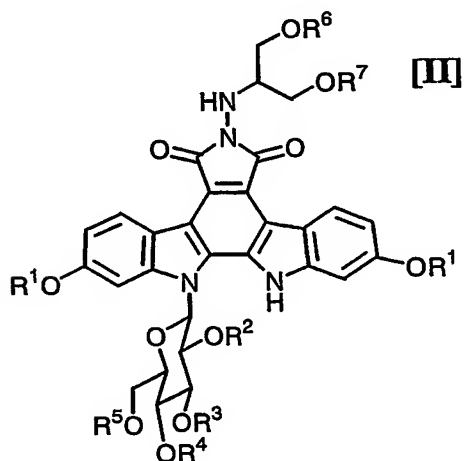
化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式〔V〕で表される化合物又はその塩を、塩基で処理して、一般式〔IV〕:



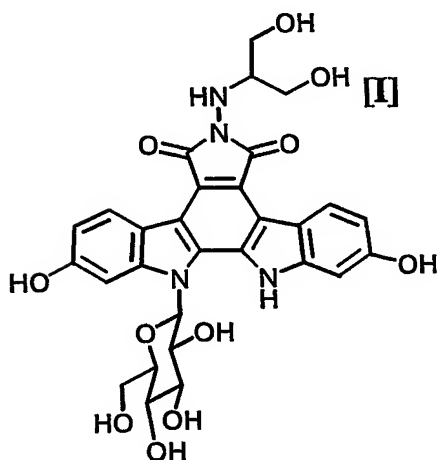
〔式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記の意味を示す〕で表される化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式〔IV〕で表される化合物又はその塩を、一般式〔III〕:



〔式中、R⁶及びR⁷は、水酸基の保護基を、X<sup>a</sup>は酸分子を示す〕で表される化合物と反応させることにより、一般式〔I〕:



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩を製造し、ついで得られた一般式 [I I] で表される化合物又はその塩の保護基を除去することにより、式 [I] :



5

で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体又はその塩を製造することを特徴とする式 [I] で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体又はその塩の製造法。

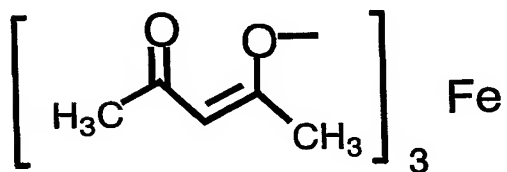
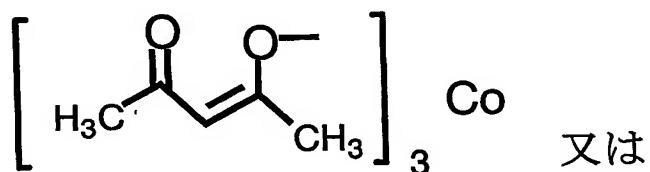
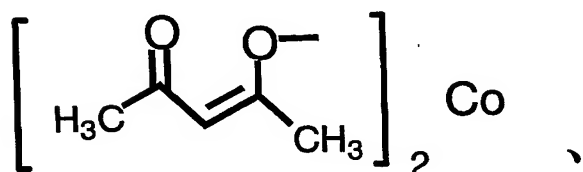
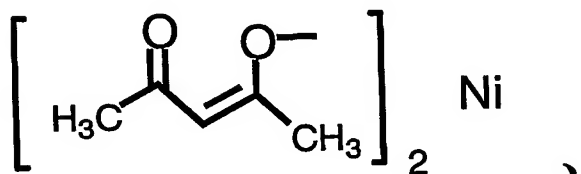
- 10 2. ロジウム化合物が、ロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-炭酸カルシウム又はロジウム-硫酸バリウムであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

- 15 3. 金属化合物が、ニッケル (I I) 化合物、鉄 (I I) 化合物、鉄 (I I I) 化合物、コバルト (I I) 化合物又はコバルト (I I I) 化合物であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

4. ニッケル (I I) 化合物、鉄 (I I) 化合物、鉄 (I I I) 化合物、コ

バルト (I I) 化合物又はコバルト (I I I) 化合物が、 $\text{NiBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{FeCl}_2$ 、 $\text{FeSO}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{I I})$  フマル酸塩、 $\text{CoBr}_2$ 、 $\text{CoCl}_2$ 、

5



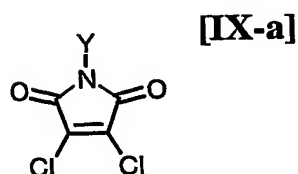
10 であることを特徴とする請求の範囲第3項に記載の製造法。

5.  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ がベンジル基であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

6. 一般式 [X I] で表されるマグネシウムクロライドが、エチルマグネシウムクロライド、イソプロピルマグネシウムクロライド又はn-ブチルマグネシウムクロライドであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

- 5 7. 一般式 [X] で表されるマグネシウム化合物がジ(n-ブチル)マグネシウム、ジ(s-ブチル)マグネシウム、(n-ブチル)(s-ブチル)マグネシウム、ジメチルマグネシウム又はジエチルマグネシウムであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

- 10 8. 一般式 [IX] で表されるマレイミド化合物が、一般式：



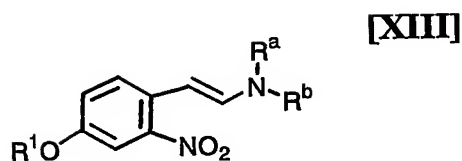
- 15 [式中、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるマレイミド化合物であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

9. Yがメチル基であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

10. X<sup>a</sup>がシュウ酸であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。
- 20

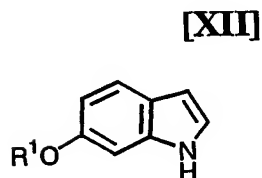
11. カップリングを相間移動触媒の存在下で行うことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の製造法。

12. 一般式 [X I I I]:



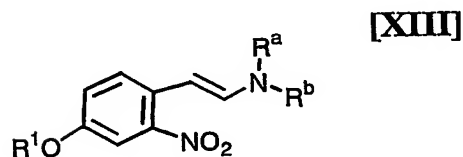
- 5 [式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一又は異なってもよく、炭素数1～7個のアルキル基を示すか、又は R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が互いに結合して、炭素数3～6個のアルキレン基を形成してもよい] で表される化合物又はその塩を、ロジウム化合物及び金属化合物の存在下で水素ガスと反応させて、一般式 [X I I]:

10



[式中、R<sup>1</sup>は前記の意味を示す] で表されるインドール化合物又はその塩を製造することを特徴とするインドール化合物又はその塩の製造法。

15 13. 一般式 [X I I I]:

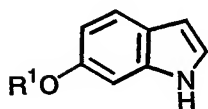


[式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一又は異なってもよく、

- 炭素数 1～7 個のアルキル基を示すか、又は  $R^a$  及び  $R^b$  が互いに結合して、炭素数 3～6 個のアルキレン基を形成してもよい] で表される化合物又はその塩を、ロジウム化合物及び金属化合物の存在下で水素ガスと反応させ、ついで得られた粗生成物をシリカゲルで処理することを特徴とする請求の範囲第 12 項
- 5 に記載の製造法。

14. 一般式 [X I I] :

[XII]



- 10 [式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を示す] で表されるインドール化合物又はその塩を、一般式 [X I] :

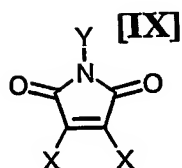


- [式中、 $R^c$  は炭素数 1～7 個のアルキル基、フェニル基、ビニル基又はアリル基を示す] で表されるマグネシウムクロライド、一般式 [X] :
- 15

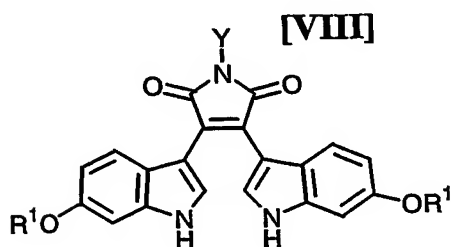


- [式中、 $R^d$  は、炭素数 1～7 個のアルキル基又はフェニル基を示す] で表されるマグネシウム化合物若しくはその塩、又は一般式 [X I] で表されるマグネシウムクロライド及び一般式 [X] で表されるマグネシウム化合物からなる混合物と反応後、一般式 [I X] :
- 20



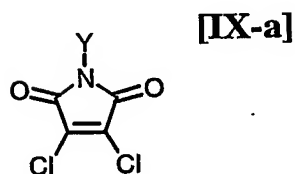


5 [式中、Xはハロゲン原子を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるマレイミド化合物と反応させて、一般式 [VIII] :



10 [式中、R¹及びYは前記の意味を示す] で表されるビス-インドール化合物又はその塩を製造することを特徴とするビス-インドール化合物又はその塩の製造法。

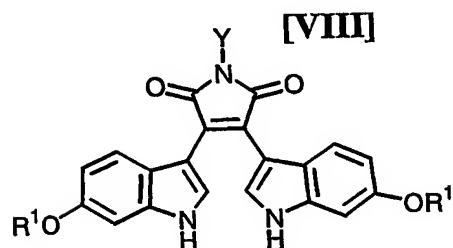
15 一般式 [IX] で表されるマレイミド化合物が、一般式 :



15 [式中、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す] で表されるマレ

イミド化合物であることを特徴とする請求の範囲第 14 項に記載の製造法。

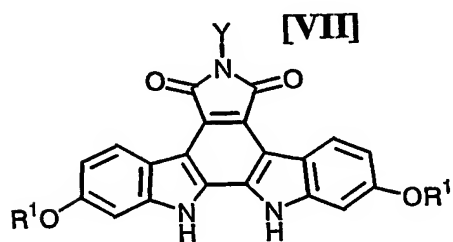
16. 一般式[VIII]



5

[式中、R¹は水酸基の保護基を、Yは水素原子、炭素数1～7個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又は炭素数7～12個のアラルキル基を示す]で表されるビス-インドール化合物又はその塩を非極性溶媒中2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンで処理することにより閉

10 環することを特徴とする一般式[VII]



[式中、R¹及びYは前記の意味を示す]で表される化合物又はその塩の製造法。

15 17. 非極性溶媒がベンゼン、トルエン、キシレン(o, m又はp)、エチルベンゼン又は1, 2, 4-トリメチルベンゼンであることを特徴とする請求の範囲第16項に記載の製造法。

18. ロジウム化合物及び金属化合物を含むことを特徴とする水素添加反応用触媒。

19. さらにアミンを含むことを特徴とする請求の範囲第18項に記載の水素添加反応用触媒。

20. ロジウム化合物が、ロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-炭酸カルシウム又はロジウム-硫酸バリウムであることを特徴とする請求の範囲第18項又は第19項に記載の水素添加反応用触媒。

10

21. 金属化合物が、ニッケル(II)化合物、鉄(II)化合物、鉄(III)化合物、コバルト(II)化合物又はコバルト(III)化合物であることを特徴とする請求の範囲第18項又は第19項に記載の水素添加反応用触媒。

15 22. アミンが、第2又は第3級アミンであることを特徴とする請求の範囲第19項に記載の水素添加反応用触媒。

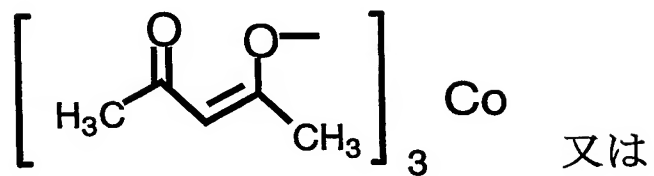
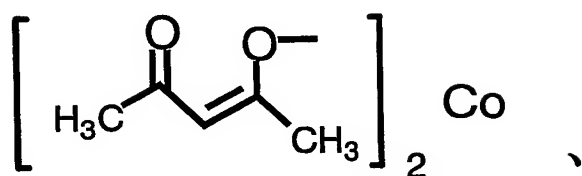
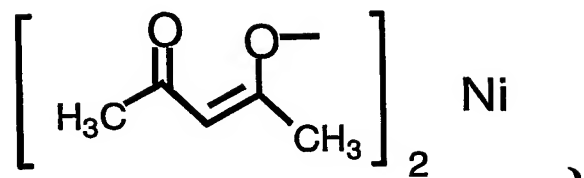
23. アミンが、ピロリジン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン又はトリブチルアミンである請求の範囲第19項に記載の水素添加反応用触媒。

20

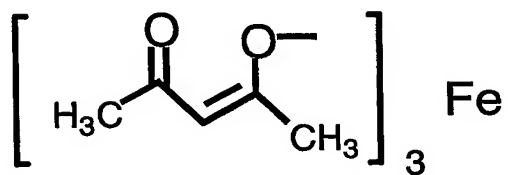
24. ニッケル(II)化合物、鉄(II)化合物、鉄(III)化合物、コバルト(II)化合物又はコバルト(III)化合物が、 $\text{NiBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{FeCl}_2$ 、 $\text{FeSO}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 $\text{Fe(II)フマルル}$

25

酸塩、 $\text{CoBr}_2$ 、 $\text{CoCl}_2$ 、



5



であることを特徴とする請求の範囲第21項に記載の水素添加反応用触媒。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10672

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H19/23, C07D207/456, 209/32, 403/14, 487/14,  
B01J27/053, 27/128, 27/25, 31/04, 31/22, 31/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H1/00-23/00, C07D207/00-209/96, 403/00-403/14,  
487/00-487/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 760375 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 05 March, 1997 (05.03.97), & EP 1264836 A1 & WO 95/30682 A1 & AU 9523535 A & AU 683749 B & TW 313566 A & KR 97702869 A & KR 312473 B & US 5804564 A & US 5922860 A & JP 3038921 B2 & CN 1153518 A & CA 2413037 A1 & CA 2190007 C	1-11
A	WO 01/62769 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 August, 2001 (30.08.01), & AU 200134119 A & EP 1258490 A1 & US 2003/0060621 A1 & JP 3388489 B2 & CN 1400976 A	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 2003 (25.11.03)

Date of mailing of the international search report  
24 December, 2003 (24.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10672

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BATCHO, Andrew D. et al., Indoles from 2-methylnitro-benzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole (1H-indole, 4-(phenyl-methoxy)-), Organic Syntheses, 1985, Vol.63, pages 214 to 225	1-11
A	FELDMAN, Paul L. et al., Convenient synthesis of 6-methoxy-indole and 6-methoxytryptophyl bromide, Synthesis, September 1986, No.9, pages 735 to 737	1-11
A	GB 1276966 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AG.), 07 June, 1972 (07.06.72), See especially Claim 3 & BE 759266 A                      & DE 2057840 A & DE 2057840 B                      & NL 7017154 A & FR 2073409 A                      & FR 2096065 A & CA 950469 A                      & CH 550166 A & CH 557351 A                      & CH 557797 A & JP 51-14511 B1                      & IT 1033047 B	1-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10672

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Claims 1-11

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

Claims 1-11 (hereinafter referred to as "invention [1]") relate to a process for producing the indolopyrrolocarbazole derivative represented by the formula [I] or a salt thereof from a compound represented by the general formula [XIII] or a salt thereof as a starting material; claims 12 and 13 (hereinafter referred to as "invention [2]") relate to a process for producing an indole compound represented by the general formula [XII] or a salt thereof from a compound represented by the general formula [XIII] or a salt thereof; claims 14 and 15 (hereinafter referred to as "invention [3]") relate to a process for producing a bisindole compound represented by the general formula [VIII] or a salt thereof from an indole compound represented by the general formula [XII] or a salt thereof; claims 16 and 17 (hereinafter referred to as "invention [4]") relate to a process for producing a compound represented by the general formula [VII] or a salt thereof from a bisindole compound represented by the general formula [VIII] or a salt thereof; and claims 18-24 (hereinafter referred to as "invention [5]") relate to a catalyst for hydrogenation.

The processes of the inventions [2] to [4] differ considerably in the substance to be produced and the means for treatment employed. There is hence no "special technical feature" among the inventions [2] to [4]. With respect to a comparison between the invention [1] and the inventions [2] to [4], the inventions [2] to [4] each relates to part of the production steps of the invention [1], whereas the invention [1] is characterized by a series of steps beginning with a compound represented by the general formula [XIII] or a salt thereof and ending with the indolopyrrolocarbazole derivative represented by the formula [I] or a salt thereof. Consequently, there is no "special technical feature" also between the invention [1] and the inventions [2] to [4]. Furthermore, the catalyst of the invention [5] is merely "for hydrogenation" and there is no particular limitation on any reaction in which the catalyst is intended to be used. There is hence no "special technical feature" also between the invention [5] and the inventions [1] to [4].

Therefore, the claims involve five inventions, i.e., the inventions [1] to [5].



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H19/23, C07D207/456, 209/32, 403/14, 487/14,  
B01J27/053, 27/128, 27/25, 31/04, 31/22, 31/28

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H1/00-23/00, C07D207/00-209/96,  
403/00-403/14, 487/00-487/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 760375 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1997.03.05 & EP 1264836 A1 & WO 95/30682 A1 & AU 9523535 A & AU 683749 B & TW 313566 A & KR 97702869 A & KR 312473 B & US 5804564 A & US 5922860 A & JP 3038921 B2 & CN 1153518 A & CA 2413037 A1 & CA 2190007 C	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.11.03

国際調査報告の発送日

24.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生



4P

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/62769 A1 (萬有製薬株式会社) 2001.08.30 & AU 200134119 A & EP 1258490 A1 & US 2003/0060621 A1 & JP 3388489 B2 & CN 1400976 A	1-11
A	BATCHO, Andrew D. et al., Indoles from 2-methylnitro- benzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole (1H-indole, 4-(phenyl- methoxy)-), Organic Syntheses, 1985, Volume 63, pages 214-225	1-11
A	FELDMAN, Paul L. et al., Convenient synthesis of 6-methoxy- indole and 6-methoxytryptophyl bromide, Synthesis, September 1986, Number 9, pages 735-737	1-11
A	GB 1276966 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AKTIENGESELL- SCHAFT) 1972 06.07 See especially claim 3. & BE 759266 A & DE 2057840 A & DE 2057840 B & NL 7017154 A & FR 2073409 A & FR 2096065 A & CA 950469 A & CH 550166 A & CH 557351 A & CH 557797 A & JP 51-14511 B1 & IT 1033047 B	1-11

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページを参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-11

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第II欄の続き

請求の範囲1-11に記載の発明（以下「発明①」）は、一般式[XIII]で表される化合物又はその塩を出発原料として式[I]で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体又はその塩を製造する方法に関するものであり、請求の範囲12, 13に記載の発明（以下「発明②」）は、一般式[XIII]で表される化合物又はその塩から一般式[XII]で表されるインドール化合物又はその塩を製造する方法に関するものであり、請求の範囲14, 15に記載の発明（以下「発明③」）は、一般式[XII]で表されるインドール化合物又はその塩から一般式[VIII]で表されるビスーインドール化合物又はその塩を製造する方法に関するものであり、請求の範囲16, 17に記載の発明（以下「発明④」）は、一般式[VIII]で表されるビスーインドール化合物又はその塩から一般式[VII]で表される化合物又はその塩を製造する方法に関するものであり、請求の範囲18-24に記載の発明（以下「発明⑤」）は、水素添加反応用触媒に関するものである。

ここで、発明②～発明④は、それぞれの方法により製造される物質も採用される処理手段も大きく異なるものであるから、発明②～発明④の間には「特別な技術的特徴」は存在しない。また、発明①と発明②～発明④とをみると、発明②～発明④は、それぞれ発明①の製造工程中の一部の工程に関するものではあるものの、発明①は、一般式[XIII]で表される化合物又はその塩から式[I]で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体又はその塩に至る一連の工程を採ることに特徴を有するものであるから、発明①と発明②～発明④との間にも「特別な技術的特徴」は存在しないといえる。さらに、発明⑤の触媒は、単に「水素添加反応用」というだけであって、それを使用する反応を特に限定しているわけでもないから、発明⑤と発明①～発明④との間にも「特別な技術的特徴」は存在しない。

したがって、請求の範囲には、発明①～発明⑤の5発明が包含されている。